

SKRIPSI

**STUDI PENGGUNAAN KORTIKOSTEROID PADA PASIEN
PENYAKIT PARU OBSTRUKSI KRONIS (PPOK)
DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA**



CINTIA YUNIASIH PERMATASARI

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN FARMASI KLINIS
SURABAYA**

2016

SKRIPSI

**STUDI PENGGUNAAN KORTIKOSTEROID
PADA PASIEN PENYAKIT PARU OBSTRUKSI KRONIS (PPOK)
DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA**



**Oleh :
CINTIA YUNIASIH PERMATASARI
051211131076**

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN FARMASI KLINIS
SURABAYA
2016**

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi
/ karya ilmiah saya dengan judul,

**STUDI PENGGUNAAN KORTIKOSTEROID PADA
PASIEN PENYAKIT PARU OBSTRUKSI KRONIS (PPOK)
DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA**

untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain
yaitu Digital Library Perpustakaan Universitas Airlangga untuk
kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya
buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 15 Agustus 2016



Cintia Yuniasih Permatasari
NIM. 051211131076

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini,

nama : Cintia Yuniasih Permatasari

NIM : 051211131076

Fakultas : Farmasi

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir yang saya tulis dengan judul :

STUDI PENGGUNAAN KORTIKOSTEROID PADA PASIEN PENYAKIT PARU OBSTRUKSI KRONIS (PPOK)

DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA

adalah benar-benar merupakan karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 15 Agustus 2016



Cintia Yuniasih Permatasari
NIM. 051211131076

Lembar Pengesahan

**STUDI PENGGUNAAN KORTIKOSTEROID PADA PASIEN
PENYAKIT PARU OBSTRUKSI KRONIS (PPOK)
DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA**

SKRIPSI

**Dibuat untuk memenuhi syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
2016**

Oleh:

CINTIA YUNIASIH PERMATASARI

051211131076

Skripsi ini telah disetujui oleh:

Pembimbing Utama

Pembimbing Serta


Drs. Sumarno, Sp.FRS., Apt

NIP. 196803211995121002


Dr. Daniel Maranatha, dr., Sp.P(K)

NIP. 195506231983031004

KATA PENGANTAR

Puji syukur atas kehadiran Allah SWT, yang telah menganugerahkan nikmat, kasih sayang, pertolongan, dan kekuatan yang begitu luar biasa, sehingga skripsi yang berjudul “STUDI PENGGUNAAN KORTIKOSTEROID PADA PASIEN PENYAKIT PARU OBSTRUKSI KRONIS (PPOK) DI RSUD DR SOETOMO SURABAYA” dapat terselesaikan sebagai salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Saya mengucapkan terima kasih kepada:

1. Drs. Sumarno, Sp.FRS., Apt selaku pembimbing utama, atas kesabaran, waktu, bimbingan, dan motivasi dan doa yang tanpa henti kepada penulis dalam menyusun dan menyelesaikan skripsi.
2. Dr. Daniel Maranatha, dr.,Sp.P(K) selaku pembimbing serta, atas kesabaran, waktu, bimbingan, dan motivasi yang besar kepada penulis dalam menyusun dan menyelesaikan skripsi.
3. Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr. Mohammad Nasih, S.E., M.T., Ak., CMA. dan Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Dr. Hj. Umi Athijah, Apt., M.S., yang telah memberikan segala fasilitas selama menjalani pendidikan maupun melaksanakan penelitian.
4. Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan kepala bidang LITBANG yang telah memberikan izin pada penelitian ini.
5. Seluruh staf ICT atau Instalasi Teknologi Komunikasi & Informasi RSUD Dr.Soetomo Surabaya atas segala bantuan dan izin dalam menggunakan ruangan dan komputer hingga akhir penelitian.
6. Dra. Yulistiani, M.Si., Apt dan Dra. Toetik Aryani, M.Si.,Apt selaku penguji, atas saran yang bermanfaat dalam menyusun naskah skripsi.

7. Dr. Retno Sari, M.Sc., Apt. selaku dosen wali, atas bimbingan, saran, dan nasihatnya selama menjalani studi di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
8. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah mendidik dan membimbing saya selama menjalani pendidikan.
9. Bapak Suryo Santoso, Ibu Sriwiningsih, kakak-kakak tersayang sekeluarga, atas cinta, kasih sayang, dan motivasi yang luar biasa serta doa yang selalu membuat saya bersemangat menyelesaikan skripsi.
10. Mohammad Ridwan Saidi atas *support*, inspirasi, cinta dan doa yang tak henti diberikan setiap saat demi terselesaikannya skripsi ini.
11. Para sahabat Risa, Vivi, Vagen, Frida, Risma, Rizka, Ega, Uyun, dan Jemmy atas kebersamaannya dan semangat yang ditularkan untuk menyelesaikan skripsi.
12. Teman dan sahabat Alfie Aulia Rahman, Farah Maulida Irtanti, dan Faiz fauzi atas doa dan dukungannya.
13. Seluruh karyawan Departemen Farmasi Klinis, atas bantuan, waktu, dan tenaga selama penyelesaian skripsi.
14. Rekan-rekan angkatan 2012 khususnya kelas D Fakultas Farmasi Universitas Airlangga atas dukungan dan doanya.
15. Serta pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu per satu, atas bantuan yang telah diberikan kepada saya.

Akhir kata, semoga Allah SWT melimpahkan kebaikan atas segala bantuan Bapak, Ibu, serta teman-teman.

Surabaya, 15 Agustus 2016

Penulis

RINGKASAN

**STUDI PENGGUNAAN KORTIKOSTEROID PADA PASIEN
PENYAKIT PARU OBSTRUksi KRONIK (PPOK)
DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA**

Cintia Yuniasih Permatasari

Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK) adalah penyakit paru kronis yang ditandai dengan hambatan aliran udara di saluran napas yang bersifat progresif irreversible atau reversible sebagian yang meliputi emfisema dan bronkitis kronik. Faktor utama terjadinya PPOK adalah kebiasaan merokok karena asap merokok akan meningkatkan oksidan yang dapat merusak sel dan jaringan sehingga terjadi proses inflamasi serta mengganggu keseimbangan protease-antiprotease dengan menghambat aktivitas enzim antiprotease dan meningkatkan sintesa elastase yang akan mendegradasi elastin (komponen dari dinding alveolar). Terapi yang dapat digunakan untuk mengurangi inflamasi yang terjadi pada pasien PPOK adalah dengan menggunakan antiinflamasi yaitu kortikosteroid. Penyakit ini umumnya terjadi pada pasien usia lanjut dan memiliki riwayat penyakit lain sehingga penggunaan kortikosteroid harus lebih diperhatikan. Untuk hasil yang lebih maksimal, kortikosteroid yang diberikan pada pasien PPOK hendaknya memperhatikan beberapa hal, seperti tepat jenis, tepat dosis, dan tepat cara pemberiannya serta memperhatikan efek samping maupun interaksi obat yang potensial terjadi.

Tujuan dilakukannya penelitian ini yaitu untuk mengkaji pola penggunaan kortikosteroid yang meliputi jenis, dosis, rute pemakaian obat, serta mengidentifikasi terjadinya DRP (*Drug Related Problem*) yang meliputi interaksi obat dan efek samping obat yang potensial terjadi pada pasien PPOK.

Penelitian dilakukan dengan metode penelitian observasional-deskriptif dan pengumpulan data dilakukan secara retrospektif. Bahan penelitian yang digunakan adalah Data Medik Kesehatan (DMK) pasien dengan diagnosa Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK) di Poli Rawat

Jalan RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada periode 1 Januari – 31 Desember 2015. Analisis dilakukan berdasarkan data yang terdapat pada DMK pasien yaitu profil penggunaan kortikosteroid dalam terapi PPOK, meliputi jenis kortikosteroid, dosis, rute pemakaian, efek samping serta kemungkinan adanya interaksi obat yang dapat terjadi.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien laki-laki (96,9%) lebih mendominasi PPOK dengan sebaran usia terbanyak pada rentang usia 56-75 tahun (78,1%). Kortikosteroid bentuk kombinasi dengan *long acting* β_2 -agonis yaitu Budesonide/Formoterol 160/4,5 mcg adalah yang paling banyak digunakan (85,7%) dengan dosis 2 inhalasi 2 kali sehari. Interaksi obat yang potensial terjadi yaitu kortikosteroid dengan β_2 -agonis dimana penggunaan keduanya secara bersamaan akan mengakibatkan kondisi hipokalemi pada pasien, kortikosteroid dengan obat antidiabetes dapat menurunkan efektifitas antidiabetik karena kortikosteroid dapat menyebabkan retensi insulin sehingga menimbulkan hiperglikemik pada pasien, dan interaksi kortikosteroid dengan obat antihipertensi dimana beberapa kortikosteroid dapat menyebabkan retensi cairan sehingga berefek antagonis dengan obat-obatan antihipertensi. Efek samping potensial yang mungkin terjadi pada terapi yaitu ruam pada mulut dan tenggorokan, peningkatan resiko pneumonia, dan retensi cairan dan natrium yang berpotensi dapat menyebabkan hipertensi. Karena adanya masalah terkait obat, maka diperlukan peran serta farmasis dalam *monitoring* efek terapi, efek samping, dan interaksi obat serta memberi konseling kepada pasien seperti pada pemakaian inhaler sangat diperlukan sehingga dapat tercapai efek terapi yang optimal pada pasien PPOK.

ABSTRACT

Drug Utilization Study of Corticosteroid in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Corticosteroid in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is major cause of chronic morbidity and mortality throughout the world. COPD is currently the fifth leading cause of death in the world. The disease is characterized by airflow limitation both progressive irreversible or partial reversible and is associated with an abnormal inflammatory response of the lungs to noxious particles or gases, primarily caused by cigarette smoking. COPD includes chronic bronchitis and emphysema are defined clinically and pathologically. One of the most use medicine to against the inflammation process is corticosteroids. This study was aimed to analyzed Drug Utilization Study (DUS) about the usage corticosteroid in COPD patients at RSUD Dr. Soetomo Surabaya during the period January 1st – December 31st 2015. DUS analysis in this study covered type of corticosteroid, doses, adverse drug reaction, and potential interaction between two medicine or more which used by patient. This study was done using the retrospective data listed on Patient Medical Record who diagnosed COPD and got treatment with corticosteroids, and analyzed descriptively about the patient corticosteroid medication profile includes the type, dose, route, adverse drug reaction, and drug interaction. The result showed that the prevalence of COPD patient was dominated by male (96.9%) on the range 56-75 years old (78.1%). Corticosteroid in fixed dose combination with β_2 -agonis (budesonide-formoterol) 160/4.5 mcg 2 inhalation twice daily (85.7%) is the favorite. The conclusion of this study is management therapy of COPD using corticosteroid appropriate to guideline that include the type of corticosteroid, route, but for the doses still need to obey the guideline without forget the patient medical condition.

Keywords : COPD, Corticosteroid, Drug Utilization Study (DUS), RSUD Dr. Soetomo, Retrospective Study

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	ii
LEMBAR PERNYATAAN.....	iii
LEMBAR PENGESAHAN.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
RINGKASAN.....	vii
ABSTRAK.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	6
1.3. Tujuan Penelitian.....	6
1.4. Manfaat Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Anatomi Dasar Paru.....	8
2.2. Fisiologi Paru.....	11
2.3. PPOK	
2.3.1. Definisi PPOK.....	14
2.3.2. Etiologi PPOK.....	15
2.3.3. Patogenesis PPOK.....	16
2.3.4. Patofisiologi PPOK.....	18
2.4. Komplikasi PPOK	

2.4.1.	Gangguan Keseimbangan Asam Basa	23
2.4.2.	Polisitemia.....	24
2.4.3.	Cor Pulmonale.....	25
2.4.4.	Pneumothorax	25
2.5.	Presentasi Klinik PPOK	26
2.5.1.	Data Pemeriksaan Fisik.....	27
2.5.2.	Data Pemeriksaan Laboratorium	28
2.6.	Penatalaksanaan terapi PPOK	31
2.6.1.	Bronkodilator	34
2.6.2.	Kortikosteroid	42
2.6.3.	Penghambat Phosphodiesterase-4.....	54
2.6.4.	Terapi Penggantian α 1-antitripsin (AAT)	55
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN OPERASIONAL		
3.1.	Kerangka Konseptual	60
3.2.	Skema Kerangka Konseptual	62
3.3.	Kerangka Operasional	63
BAB VI METODOLOGI PENELITIAN		
4.1.	Rancangan Penelitian	64
4.2.	Populasi dan Sampel.....	64
4.2.1.	Populasi	64
4.2.2.	Sampel	64
4.2.3.	Kriteria Inklusi	65
4.2.4.	Kriteria Eksklusi.....	65
4.2.5.	Teknik Sampling	65
4.3.	Instrumen Penelitian.....	65
4.4.	Tempat dan Waktu Penelitian	65
4.5.	Definisi Operasional.....	65
4.6.	Metode Pengumpulan Data.....	66

4.7. Analisis Data	67
BAB V HASIL PENELITIAN	
5.1. Demografi Pasien	68
5.1.1. Distribusi Janis Kelamin Pasien PPOK.....	68
5.1.2 Sebaran Usia Pasien PPOK	69
5.2. Tingkat Keparahan Penyakit	70
5.3. Profil Obat Pasien PPOK	71
5.3.1 Profil Obat Golongan Kortikosteroid.....	71
5.3.2 Jenis Kortikosteroid	74
5.3.3 Rute Pemberian Obat	75
5.4. Masalah Terkait Obat (<i>Drug Related Problem</i>)	76
5.4.1. Interaksi Obat	76
5.4.2. Efek Samping Obat	78
BAB VI PEMBAHASAN	79
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	
7.1 Kesimpulan	91
7.2 Saran.....	91
DAFTAR PUSTAKA	92
LAMPIRAN 1	98
LAMPIRAN 2	99
LAMPIRAN 3	115

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
II.1.Klasifikasi PPOK menurut GOLD.....	28
II.2 Kombinasi Penaksiran PPOK menurut GOLD.....	31
II.3 Manajemen Farmakologi PPOK.....	33
II.4 Rekomendasi terapi PPOK.....	41
II.5 Obat-obatan yang umum digunakan pada PPOK.....	56
V.1 Sebaran usia pasien PPOK.....	70
V.2 Klasifikasi Tingkat Keparahan 32 Pasien PPOK.....	71
V.3 Jenis Kortikosteroid Pada Terapi 32 Pasien PPOK.....	74
V.4 Interaksi Obat Potensial Pada Terapi 32 Pasien PPOK.....	76
V.5 Efek Samping Potensial Pada Pasien PPOK.....	78

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Struktur Anatomi Paru Manusia.....	8
2.2 Patogenesis PPOK.....	17
2.3 Struktur Kimia Beclomethasone.....	44
2.4 Struktur Kimia Budesonide.....	46
2.5 Struktur Kimia Fluticasone.....	48
2.6 Struktur Kimia Methylprednisolone.....	50
2.7 Struktur Kimia Mometasone.....	52
2.8 Struktur Kimia Prednisone.....	52
3.1 Kerangka Konseptual.....	62
3.2 Kerangka Operasional.....	63
5.1 Distribusi Jenis Kelamin Pasien PPOK.....	69
5.2 Jenis Kortikosteroid yang Digunakan Pada Pasien PPOK.....	74
5.3 Perbandingan Kortikosteroid Bentuk Tunggal dengan Kortikosteroid Kombinasi dengan Obat Lain.....	75
5.4 Rute Pemberian Obat.....	75

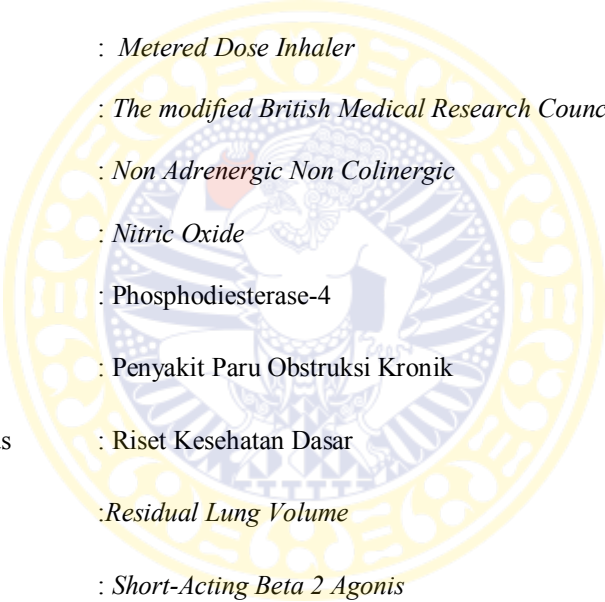
DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1 Surat laik Etik	98
2 Tabel Induk.....	99
3 Profil Penggunaan Obat Lain.....	116



DAFTAR SINGKATAN

AAT	: α 1-Antitripsin
ABGs	: <i>Arterial Blood Gases</i>
ATP	: Adenosine Tri Phosphat
CAT	: <i>COPD Assessment Test</i>
CCQ	: <i>The Clinical COPD Questionnaire</i>
cGMP	: cyclic Guanosine Monophosphate
COPD	: <i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>
DPIs	: <i>Dry Powder Inhalers</i>
DRP	: <i>Drug Related Problem</i>
DUS	: <i>Drug Utilization Study</i>
ERV	: <i>Expiratory Reserve Volume</i>
FDA	: <i>Food Drug Administration</i>
FEV ₁	: <i>Forced Expired Volume produced in the first second</i>
FEV ₁ /FVC	: <i>Ratio of FEV₁ to FVC, expressed as a percentage</i>
FVC	: <i>Forced Vital Capacity</i>
GOLD	: <i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
GRE	: <i>Glucocorticoid Respons Element</i>
HR	: <i>Heart Rate</i>
IC	: <i>Inspiratory Capacity</i>



ICs	: <i>Inhaled Corticosteroid</i>
IL	: Interleukin
IRV	: <i>Inspiratory Reserve Volume</i>
LABA	: <i>Long-Acting Beta 2 Agonis</i>
LAMA	: <i>Long-Acting Muskarinik Antagonis</i>
LT	: Leukotrin
MDI	: <i>Metered Dose Inhaler</i>
mMRC	: <i>The modified British Medical Research Council</i>
NANC	: <i>Non Adrenergic Non Colinergic</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
PDE4	: Phosphodiesterase-4
PPOK	: Penyakit Paru Obstruksi Kronik
Riskesdas	: Riset Kesehatan Dasar
RV	: <i>Residual Lung Volume</i>
SABA	: <i>Short-Acting Beta 2 Agonis</i>
SAMA	: <i>Short-Acting Muskarinik Antagonis</i>
SCCOPE	: <i>The Systemic Corticosteroid in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations</i>
SMI	: <i>Soft Mist Inhaler</i>
TLC	: <i>Total Lung Capacity</i>

TNF : *Tumor Necrosis Factor*

VC : *Vital Capacity (relaxed)*

VT : *Tidal Volume*



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK) atau *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (COPD) adalah penyakit paru kronis yang ditandai oleh terjadinya obstruksi atau hambatan aliran udara di saluran napas yang bersifat progresif nonreversibel atau reversibel sebagian (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2011). Terdapat beberapa keadaan pada kasus PPOK yaitu keadaan stabil dan keadaan eksaserbasi. PPOK stabil memiliki kriteria kondisi pasien tidak dalam kondisi gagal napas akut pada gagal napas kronik, pasien dapat berada dalam keadaan gagal napas kronik stabil yang ditunjukkan dengan hasil analisa gas darah menunjukkan $PCO_2 < 45$ mmHg dan $PO_2 > 60$ mmHg, dahak jernih, aktivitas fisik pasien terbatas namun tidak disertai sesak yang berat sesuai hasil spirometri, pasien menggunakan bronkodilator sesuai rencana terapi, serta pasien tidak menggunakan bronkodilator tambahan (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2011). Sedangkan PPOK eksaserbasi merupakan kejadian akut yang ditandai dengan memburuknya kondisi respirasi pasien dari hari ke hari dibandingkan keadaan sebelumnya (GOLD, 2015).

Penyakit paru obstruksi kronik merupakan penyakit sistemik yang mempunyai hubungan antara keterlibatan metabolik, otot rangka dan molekuler genetik. Keterbatasan aktivitas merupakan keluhan utama penderita PPOK yang sangat mempengaruhi kualitas hidup. Disfungsi otot rangka merupakan hal utama yang berperan dalam keterbatasan aktivitas penderita PPOK. Inflamasi sistemik, penurunan berat badan, peningkatan risiko penyakit kardiovaskuler, osteoporosis, dan depresi

merupakan manifestasi sistemik PPOK (Heydi, 2008). PPOK akan berdampak negatif dengan kualitas hidup penderita, termasuk pasien yang berumur <40 tahun akan menyebabkan disabilitas penderitanya. Padahal mereka masih dalam kelompok usia produktif namun tidak dapat bekerja maksimal karena sesak napas yang kronik. Komorbiditas PPOK akan menghasilkan penyakit kardiovaskuler, kanker bronkial, infeksi paru-paru, tromboembolik disorder, asma, hipertensi, osteoporosis, sakit sendi, depresi dan *anxiety* (Agusti, 2003).

Data Badan Kesehatan Dunia (WHO), menunjukkan bahwa 65 juta orang beresiko menderita PPOK. Lebih dari 3 juta orang meninggal dunia karena PPOK pada tahun 2005 (5% dari total kematian). Angka kematian total karena PPOK meningkat sebanyak 30% untuk 10 tahun ke depan apabila tidak ditangani dengan cepat terutama melalui penanganan faktor resiko, yaitu kebiasaan merokok. WHO memprediksi pada tahun 2020 PPOK akan menjadi penyakit pembunuh ketiga bagi masyarakat dunia (WHO, 2015). Di Amerika Serikat dibutuhkan dana sekitar 32 juta US\$ dalam setahun untuk menanggulangi penyakit ini, dengan jumlah pasien sebanyak 16 juta orang dan lebih dari 100 ribu orang meninggal. Sedangkan di Indonesia hasil survei penyakit tidak menular oleh Direktorat Jenderal PPM & PL di 5 rumah sakit propinsi di Indonesia (Jawa Barat, Jawa Tengah, Jawa Timur, Lampung, dan Sumatera Selatan) pada tahun 2004, menunjukkan PPOK menempati urutan pertama penyumbang angka kesakitan (35%), diikuti asma bronkial (33%), kanker paru (30%) dan lainnya (2%) (Depkes RI, 2008).

Kausa utama penyebab PPOK adalah kebiasaan merokok. Sekitar 10-20% individu yang merokok beresiko lebih tinggi menderita PPOK (Currie, 2009). Meskipun merokok merupakan faktor resiko utama penyebab PPOK, namun penyakit tersebut juga dapat disebabkan oleh

gabungan berbagai faktor resiko lain yang menghasilkan kerusakan jaringan paru. Faktor resiko penyebab PPOK dapat dibedakan menjadi faktor inang dan faktor lingkungan. Faktor inang merupakan faktor yang tidak dapat dimodifikasi, contohnya adalah faktor genetik (defisiensi α_1 -antitripsin). Sedangkan faktor lingkungan, misalnya lingkungan penuh asap rokok, merupakan faktor yang dapat dimodifikasi, artinya jika faktor resiko tersebut dihindari maka dapat menurunkan resiko terserang PPOK. Asap tembakau dan partikel berbahaya lainnya yang dihirup oleh seseorang akan menstimulasi aktivasi sel inflamasi dengan memicu lepasnya mediator inflamasi seperti TNF- α , interleukin (IL-8), dan leukotrin (LT) B₄. Selanjutnya, proses inflamasi yang berlangsung dalam jangka waktu lama dapat terjadi tidak hanya pada saluran napas tetapi juga pada pembuluh darah vaskular paru dan menyebabkan obstruksi parenkim paru (William & Bourdet, 2014). Respon inflamasi yang terjadi pada pasien PPOK juga mengakibatkan peningkatan jumlah makrofag pada saluran napas (Hogg *et al.*, 2004), makrofag tersebut memiliki peran dalam proses inflamasi yang terjadi, misalnya dengan mensekresi chemokine C-X-C motif ligand (CXCL) 8 yaitu suatu neutrofil *chemoattractant* poten yang jumlahnya meningkat pada pasien PPOK (Kaur and Singh, 2013).

Terapi yang dapat digunakan untuk mengurangi inflamasi yang terjadi pada pasien PPOK adalah dengan menggunakan antiinflamasi. Antiinflamasi digunakan bila terjadi eksaserbasi akut dalam bentuk oral atau injeksi intravena, yang berfungsi untuk menekan inflamasi yang terjadi, dipilih golongan metilprednisolon atau prednisone (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2011), yang merupakan obat golongan kortikosteroid (Siswandono & Soekardjo, 2008). Kortikosteroid sebagai agen antiinflamasi bekerja dengan merangsang biosintesis lipomodulin,

yang akan menghambat aktivitas enzim fosfolipase A₂ sehingga dapat mencegah pelepasan mediator proses peradangan, yaitu asam arakidonat dan metabolitnya, seperti prostaglandin (PG), leukotrien (LT), tromboksan dan prostasiklin (Siswandono & Soekardjo, 2008). *Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) merekomendasikan terapi ICS (*inhaled corticosteroid*) atau kortikosteroid inhalasi pada pasien PPOK dengan FEV₁ <50% (GOLD kelas III/IV) dan eksaserbasi berulang (Liesker, *et al.*, 2011). Obat tersebut dapat memperbaiki fungsi paru dan menurunkan tingkat eksaserbasi (Carverley *et al.*, 2007). Pengaruh penggunaan kortikosteroid pada pasien PPOK telah diteliti dengan mengkultur makrofag alveolar secara in vitro. Hasil yang dilaporkan yaitu kortikosteroid dapat memberikan efek dengan menurunkan produksi sitokin dari pasien PPOK dibandingkan dengan makrofag pada individu normal (Currie, 2009). Jenis kortikosteroid yang digunakan untuk PPOK adalah golongan glukokortikoid yang digunakan dalam bentuk sediaan inhaler maupun untuk diminum secara oral. Glukokortikoid yang digunakan secara inhalasi di antaranya adalah beklometason, budesonid, dan flutikason. Sedangkan dalam bentuk sediaan peroral digunakan prednisone dan metilprednisolone (GOLD, 2015). Perbedaan pemakaian tersebut berdasarkan pada perbedaan farmakokinetik obat-obat tersebut. Obat-obatan yang digunakan secara peroral secara farmakokinetik memiliki profil absorpsi pada gastrointestinal yang baik. Sedangkan obat-obatan yang digunakan secara inhalasi cenderung memiliki profil farmakokinetik absorpsi pada gastrointestinal yang kurang baik, misalnya flutikason yang memiliki bioavailabilitas oral hanya 1%, dan budesonid memiliki bioavailabilitas sistemik 10% (Sweetman, 2009).

Penggunaan kortikosteroid inhalasi dapat menyebabkan efek samping yang terjadi pada bagian mulut dan tenggorokan, serta bagian tubuh yang lain. Dalam mulut dan tenggorokan dapat terbentuk sariawan yang berupa plak berwarna putih pada lidah dan di dalam mulut, hal ini juga dapat disebabkan karena infeksi jamur. Penggunaan steroid dosis tinggi dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan efek pada kulit seperti memar dan juga osteoporosis (Currie, 2009). Selain itu, dalam penggunaan kortikosteroid pada berbagai penyakit, beresiko terjadinya *withdrawal syndrome*. *Withdrawal syndrome* terjadi apabila dilakukan pengurangan dosis secara mendadak, atau peningkatan dosis secara tiba-tiba. Hal ini dapat menyebabkan stress dan memicu infeksi dikarenakan terjadi kehilangan adrenokortikal akut (Sweetman, 2009).

Terapi pada pasien PPOK dengan menggunakan kortikosteroid dilakukan sesuai dengan keadaan klinis pasien. Dikarenakan perbedaan rentang dosis optimal yang digunakan, dan durasi pemakaian kortikosteroid belum diketahui dengan jelas, maka diperlukan monitoring terkait penggunaan obat-obatan kortikosteroid. Kortikosteroid yang digunakan secara berkelanjutan lebih dari 2 minggu, harus disertai dengan monitoring oleh seorang farmasis untuk menghindari gejala supresi atau penekanan *hypothalamic-pituitary-adrenal axis* (William & Bourdet, 2014). Penggunaan obat-obatan pada pasien PPOK, dapat menimbulkan terjadinya DRP (*Drug Related Problem*). Permasalahan yang berhubungan dengan DRP meliputi efek samping, kesesuaian dosis, serta kemungkinan terjadinya interaksi obat yang ditimbulkan selama terapi. Studi tentang penggunaan obat pada pasien PPOK merupakan salah satu upaya bagi farmasis untuk melakukan asuhan kefarmasian yang meliputi perencanaan, monitoring penggunaan obat untuk menjamin penggunaan obat dengan tepat, terjamin keamanan dan tercapai efek terapi yang

diharapkan sehingga pada akhirnya dapat meningkatkan kualitas hidup pasien (Lee & Bergman, 2000).

Penelitian ini dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya karena rumah sakit tersebut merupakan rujukan utama bagi masyarakat Indonesia timur, masyarakat umum, merupakan rumah sakit pendidikan serta banyaknya pasien PPOK yang dirawat di rumah sakit tersebut. Pengambilan sampel dilakukan di ICT atau Instalasi Teknologi Komunikasi & Informasi RSUD Dr. Soetomo untuk sampel DMK pasien rawat jalan.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimanakan pola penggunaan kortikosteroid pada pasien Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK) di RSUD Dr. Soetomo Surabaya?

1.3. Tujuan

1. Mengkaji pola penggunaan kortikosteroid pada pasien Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK) di RSUD Dr. Soetomo Surabaya (meliputi pemilihan jenis kortikosteroid, dosis, dan rute pemakaian,).
2. Mengidentifikasi adanya *Drug Related Problem* (DRP) yang mungkin terjadi selama terapi pada pasien Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK).

1.4. Manfaat

1. Memberikan dan menyediakan informasi mengenai pola penggunaan kortikosteroid pada pasien Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK) di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

2. Memberikan informasi dan masukan bagi farmasis untuk meningkatkan mutu pelayanan asuhan kefarmasian kepada pasien PPOK.
3. Memberikan informasi mengenai obat-obatan yang banyak digunakan pada pasien PPOK sehingga berguna dalam hal penyediaan obat-obatan di instalasi farmasi RSUD Dr.Soetomo Surabaya.

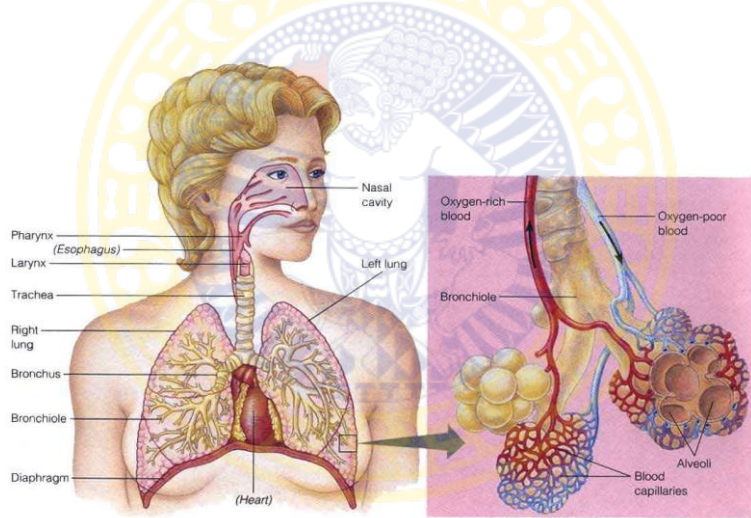


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Anatomi Dasar Paru

Sistem respirasi dibedakan menjadi dua bagian utama yaitu jalan udara bagian atas dan jalan udara bagian bawah. Jalan udara bagian atas terdiri dari hidung, dengan *nasal cavity*, sinus bagian frontal, sinus maksilari, laring, dan trakea. Jalan udara bagian bawah terdiri dari paru, bronkus, dan alveolus (Mihaela, 2013). Struktur anatomi paru-paru manusia dapat dilihat pada Gambar 2.1.



Gambar 2.1 Struktur Anatomi Paru Manusia

(Campbell, *et al.*, 2004)

Paru-paru manusia terdiri dari sepasang organ yang berbentuk kerucut dengan tekstur seperti *sponge*, dan berupa jaringan yang berwarna merah muda keabu-abuan. Paru-paru mengisi hampir seluruh rongga dada atau toraks. Kedua paru-paru tersebut dipisahkan oleh mediastium dari

bagian lain yaitu jantung dan pembuluh darah besar, trakea, esofagus, timus, dan limpa node. Paru kanan terdiri dari tiga bagian yang disebut lobus. Sedangkan paru kiri terdiri hanya dua lobus. Ketika bernapas, udara akan masuk melalui hidung atau mulut, menuju ke tenggorokan melewati laring dan trakea, selanjutnya akan menuju ke paru-paru melewati pipa yang disebut batang utama bronkus. Batang bronkus akan bercabang menuju paru kanan dan paru kiri. Di dalam paru-paru, masing-masing batang bronkus tersebut akan terbagi-bagi menjadi bronkus yang lebih kecil yang disebut bronkiolus. Sistem tersebut akan berakhir pada alveolus, yaitu kantong-kantong kecil yang tipis. Pada bagian ini akan terjadi difusi atau pertukaran udara. Di dalam proses difusi, oksigen akan melewati alveolus dan masuk ke dalam darah sedangkan karbondioksida akan keluar dari pembuluh darah menuju alveolus (Mihaela, 2013). Epitelium alveolar dilapisi oleh suatu surfaktan yang terdiri atas fosfolipid dan lipoprotein yang berfungsi untuk mengurangi tekanan permukaan sehingga dapat mencegah kolaps alveoli. Apabila tidak ada surfaktan, dapat dikarenakan produksi surfaktan yang tidak mencukupi akibat injuri atau kelainan genetik (kelahiran prematur), maka tekanan permukaan cenderung tinggi dan dapat membuat alveoli kolaps sehingga pola pernapasan menjadi tidak efektif (Muttaqin, 2008).

Paru mendapat darah dari arteri bronkialis dan arteri pulmonalis. Sirkulasi bronkial menyediakan darah teroksigenasi yang diperlukan untuk metabolisme jaringan paru. Pembuluh darah yang mengalirkan darah balik ke vena kava superior dan masuk ke atrium kanan adalah vena bronkialis, sedangkan arteri pulmonalis pada ventrikel kanan mengalirkan darah ke paru, darah tersebut juga berperan dalam proses pertukaran gas. Selanjutnya darah yang teroksigenasi akan dikembalikan melalui vena pulmonalis ke ventrikel kiri. Pembuluh darah arteri bronkialis membawa

darah langsung dari aorta torasika ke paru untuk memasok nutrisi dan oksigen ke jaringan paru. Akhir cabang arteri-arteri ini membentuk pleksus kapiler yang tampak jelas dan terpisah dari arteri bronkialis yang terbentuk kemudian dibawa menuju vena pulmonaris. Namun akhirnya bersatu dengan vena pulmonaris dan darah kemudian dibawa menuju vena pulmonaris. Sisa darah itu diantarkan dari setiap paru oleh vena bronkialis dan ada yang dapat mencapai vena kava superior, sehingga paru mempunyai persediaan darah ganda. Sirkulasi paru adalah suatu sistem bertekanan darah rendah dari resistensi rendah dibandingkan tekanan darah sistemis. Tekanan darah (TD) sistemis sekitar 120/80 mmHg sedangkan TD pulmonary sekitar 25/10 mmHg (Muttaqin, 2008).

Sistem limfatik paru terletak pada jalur pernapasan dan sistem vaskularisasi paru. Limfatik terletak pada jaringan yang menghubungkan ruang pleura viseral, pembuluh-pembuluh darah di bronkus, serta septa intralobular dan ditemukan pada ujung bronkiolus tetapi tidak sampai masuk ke jaringan penghubung dinding alveolar. Pada pleura viseral dan parietal terdapat aliran limfatik yang berhubungan pleura parietal serta berfungsi sebagai pengontrol laju klirens cairan yang terdapat dalam ruang pleura (Prendergast & Rouss, 2005).

Persarafan paru meliputi saraf parasimpatik (vagal), saraf simpatik, dan sistem NANC (nonadrenergik, nonkolinergik). Serabut saraf efferent meliputi serabut saraf parasimpatis (muskarinik, efferent kolinergik yang menjembatani efek bronkokonstriksi, vasodilatasi paru, serta sekresi kelenjar mukus), serabut saraf simpatis (merangsang vasodilatasi otot polos bronkial, vasokonstriksi paru dan mengurangi sekresi kelenjar mukus), dan sistem NANC (melibatkan bermacam-macam transmitter, seperti ATP, nitric oxide (NO), neurotransmitter peptide yaitu substandi P dan *vasoactive intestinal peptide* (VIP). Sistem

tersebut berperan dengan memberikan efek bronkodilatasi dan mengontrol keseimbangan sistem kolinergik (Prendergast & Rouss, 2005).

Serabut saraf vagal meliputi persarafan dari reseptor bronkopulmonar yang terdapat di trakea dan di brokus bagian proksimal yang merespon inflasi paru dengan memberikan efek dilatasi bronkus dan peningkatan *heart rate* (HR); persarafan dari reseptor iritasi pada bronkus bagian proksimal yang bertugas mengontrol stimulasi efferent untuk respon batuk, konstiksi bronkus dan produksi mukus; serta persarafan berupa serabut saraf C (*C fiber*) yaitu serabut saraf akhir yang tidak memiliki selubung myelin dan berasal dari reseptor *Juxta-capillary* (*J*) yang terletak pada parenkim paru dan dinding bronki. Rangsangan dari saraf C member respon pada pola napas cepat namun pendek, produksi mukus, batuk, dan penurunan HR selama proses inspirasi (Prendergast & Rouss, 2005).

2.2. Fisiologis Paru

Fungsi paru secara umum yaitu untuk memfasilitasi proses pertukaran oksigen dan karbondioksida. Untuk menjalankan fungsinya dengan baik, paru-paru dilapisi oleh pleura. Pleura merupakan kantung tertutup yang terbuat dari membran serosa yang di dalamnya mengandung cairan serosa. Paru terinvaginasi (tertekan masuk ke dalam) lapisan ini, sehingga membentuk dua lapisan penutup. Satu bagian melekat kuat pada paru dan bagian lainnya pada dinding rongga toraks. Bagian pleura yang melekat kuat pada paru disebut pleura viseralis dan lapisan paru yang membatasi rongga toraks disebut pleura parietalis (Muttaqin, 2008).

Otot-otot pernapasan merupakan sumber kekuatan untuk menghembuskan udara. Diafragma merupakan otot utama yang ikut

berperan meningkatkan volume paru (Muttaqin, 2008). Pertukaran udara masuk dan keluar akan menyebabkan peningkatan dan penurunan volume rongga toraks. Pada proses tersebut, paru-paru tidak mengalami kontraksi tetapi mengalami peningkatan dan penurunan volume. Otot-otot di sekitar paru-paru seperti otot interkostal dan diafragma mengalami kontraksi saat terjadi inspirasi. Secara normal, proses ekspirasi merupakan proses pasif, sedangkan proses inspirasi merupakan proses aktif (yaitu terjadi kontraksi otot). Dengan adanya peningkatan rongga toraks, tekanan di sekitar paru-paru akan menurun, dan selanjutnya paru-paru akan mengembang dan udara dari luar akan masuk atau terhisap ke dalam paru-paru (Mihaela, 2013).

Pada saat istirahat, otot-otot pernapasan mengalami relaksasi. Saat inspirasi, otot sternokleidomastoides, otot skalenes, otot pektoralis minor, otot serratus anterior, dan otot interkostalis sebelah luar mengalami kontraksi sehingga menekan diafragma ke bawah dan mengangkat rongga dada untuk membantu masuknya udara ke dalam paru. Sedangkan pada fase ekspirasi, otot-otot transversal dada, otot interkostalis sebelah dalam, dan otot abdominal mengalami kontraksi, sehingga mengangkat diafragma dan menarik rongga dada untuk mengeluarkan udara dari paru (Muttaqin, 2008).

Proses kembang kempis paru (kembali ke bentuk semula) dikarenakan adanya *elastic recoil*, yang terdiri dari dua komponen jaringan yaitu komponen elastis yang menjaga elastisitas jaringan dan menjaga kekuatan yang dapat merubah bentuk permukaan udara-air alveoli (DePalo & McCool, 2003). Paru-paru memerlukan kekuatan setempat yang sebanding dengan tegangan permukaannya untuk mendapatkan luas permukaan difusi yang besar. Tegangan permukaan ini merupakan daya tarik yang lebih besar molekul cairan jika dibandingkan

dengan molekul cairan dan udara. Komponen yang berfungsi mendukung kerja paru yaitu serat saraf penghubung (diatur oleh kolagen dan elastin) dan surfaktan. (Predergast & Rouss, 2005). Surfaktan merupakan molekul yang bersifat hidrofobik yang akan memindahkan molekul-molekul air dari permukaan udara-cairan sehingga akan mengurangi tegangan permukaan. Penurunan tegangan permukaan akan mengurangi tekanan *elastic recoil* paru dan menurunkan tekanan yang dibutuhkan untuk proses pengembangan paru. Selain itu, akan menaikkan stabilitas alveolus dan memproteksi dari *atelectasis*, serta membatasi penurunan tekanan hidrostatik pada perikapilari interstisial yang disebabkan oleh tegangan permukaan. Apabila surfaktan tidak ada, atau kurang akan menyebabkan meningkatnya tegangan permukaan sehingga akan terjadi penurunan volume alveolar selama proses ekspirasi dan dapat berakibat kegagalan alveoli (Prendergast & Rouss, 2005).

Volume udara di paru-paru dibedakan menjadi volume dan kapasitas. Volume tidal (V_t) merupakan banyaknya udara yang masuk selama inspirasi dan yang keluar saat ekspirasi pada keadaan istirahat. Volume cadangan respirasi (IRV) merupakan banyaknya udara yang masih dapat dihirup secara paksa setelah proses inspirasi volume tidal normal. Volume cadangan ekspirasi (ERV) merupakan banyaknya udara yang masih dapat dikeluarkan secara paksa setelah ekspirasi volume tidal normal. Volume residu (RV) merupakan banyaknya udara yang tertinggal di dalam paru-paru sesudah ekspirasi paksa (Ganong, 2005).

Kapasitas merupakan fungsi dari volume paru. Kapasitas inspirasi (IC) adalah jumlah udara yang dapat dihirup setelah ekspirasi normal, IC merupakan hasil penjumlahan IRV dengan V_t . Kapasitas vital (VC) adalah jumlah udara yang dapat masuk dan keluar paru, VC merupakan hasil penjumlahan IRV, ERV dan V_t . Kapasitas total paru (TLC) adalah

banyaknya udara keseluruhan yang dapat masuk ke dalam paru-paru setelah inspirasi maksimal, TLC merupakan hasil penjumlahan IRV, ERV, V_t, dan RV. Kapasitas residu fungsional (FRC) adalah volume udara yang tertinggal dalam paru-paru setelah ekspirasi volume tidak normal, FRC merupakan hasil penjumlahan ERV dengan RV (Arroyo, J.P. & Schweickert, A.J., 2015). Untuk mengetahui fungsi paru, dilakukan tes untuk mengukur FVC dan FEV₁. FVC atau kapasitas vital paksa adalah pengukuran kapasitas vital yang diperoleh dari ekspirasi secara kuat dan secepat mungkin, sedangkan FEV₁ atau volume ekspirasi paksa merupakan volume udara yang dapat diekspirasi selama proses pengukuran FVC (Ganong, 2005).

2.3. PPOK

2.3.1. Definisi PPOK

Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK) atau *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (COPD) adalah penyakit paru kronis yang ditandai oleh terjadinya obstruksi atau hambatan aliran udara di saluran napas yang bersifat progresif nonreversibel atau reversibel parsial. PPOK meliputi bronkitis kronik dan emfisema atau gabungan keduanya. Bronkitis kronik yaitu suatu kelainan saluran pernapasan yang digejalai oleh batuk berdahak yang kronik selama minimal 3 bulan selama setahun, minimal dua tahun berturut-turut dan gejala tersebut bukan disebabkan oleh penyakit lain. Sedangkan emfisema adalah keadaan anatomis paru yang mengalami kelainan ditandai dengan pelebaran jalan udara bagian distal dari bronkiolus terminal dan disertai dengan kerusakan pada dinding alveoli (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2011).

PPOK akut dengan eksaserbasi menurut definisi GOLD yaitu suatu keadaan penyakit yang ditandai dengan perubahan pada kondisi

pasien, yaitu terjadi dispnea, batuk, dan atau sputum yang melebihi normal dari hari ke hari, yang mana dapat terjadi serangan akut, dan memungkinkan perubahan medikasi pada pasien tergantung pada keadaan yang mendasarinya (Wedzicha, 2009).

2.3.2. Etiologi PPOK

Kebiasaan merokok merupakan faktor resiko utama kasus PPOK, yaitu sekitar 90% kasus PPOK disebabkan oleh kebiasaan merokok. Asap rokok hasil dari pembakaran tembakau dapat mengiritasi bronkiolus, dan memicu perubahan permanen pada kelenjar yang memproduksi mukus sehingga dapat menyebabkan hiperekskresi mukus. Merokok juga menyebabkan inflamasi pada dinding organ saluran napas dan dapat merusak dinding alveolar, serta akan memperparah kondisi emfisema pada pasien yang rentan. Selain disebabkan kebiasaan merokok dalam jangka waktu yang lama, faktor genetik dan faktor lingkungan juga berpengaruh dalam memicu timbulnya kondisi PPOK. Salah satu faktor genetik sebagai faktor resiko PPOK yaitu kekurangan α -1 antitripsin, yaitu suatu pelindung sistem antiprotease pada paru (Barnett, 2006). α -1 antitripsin dapat memproteksi sel paru dari destruksi oleh elastase yang diproduksi oleh neutrofil karena adanya fagositosis maupun kematian sel (Baoudet & Williams, 2005). Keadaan ini jarang terjadi, yaitu 1:4000 dalam suatu populasi (Barnett, 2006).

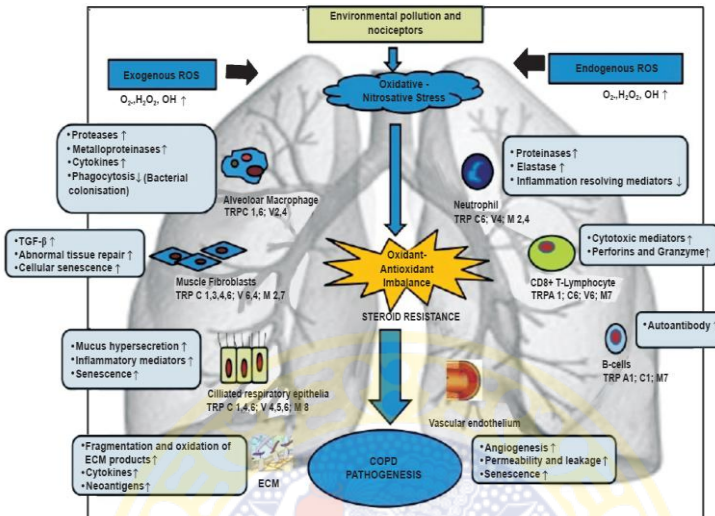
Polusi udara terbukti memiliki peran yang dapat memicu PPOK meskipun resikonya lebih kecil bila dibandingkan dengan merokok (Bourke, 2003). Polusi udara mengandung material berat seperti karbon dan sulfur dioksida yang merupakan hasil pembakaran batu bara dan bahan bakar fosil petroleum. Material-material tersebut memiliki peran penting dalam meningkatnya resiko PPOK. Faktor lingkungan lain yang

dapat menyebabkan PPOK di antaranya faktor pekerjaan. Orang-orang yang bekerja di industri logam atau tekstil memiliki resiko besar terjangkit PPOK karena sering terpapar oleh bahan-bahan seperti batu bara, silika, kapas, dan logam berat yang dapat masuk ke dalam saluran respirasi dan dapat menyebabkan kerusakan apabila terpapar dalam jumlah banyak dan dalam waktu yang lama (Barnett, 2006).

Kondisi lain yang dapat meningkatkan resiko seseorang terjangkit PPOK yaitu gangguan perkembangan paru janin selama dalam masa kandungan dan pada masa kanak-kanak, misalnya berat badan kurang saat lahir, infeksi saluran napas, dan lain-lain (GOLD, 2015).

2.3.3. Patogenesis PPOK

PPOK merupakan suatu penyakit yang dapat dicegah dan diobati, yang ditandai dengan hambatan aliran udara penapasan yang menetap, biasanya bersifat progresif dan berhubungan dengan adanya respon inflamasi kronik pada paru yang disebabkan oleh partikel dan gas berbahaya (GOLD, 2015). Berbagai studi menunjukkan bahwa proses inflamasi yang terjadi pada kasus PPOK tidak hanya inflamasi lokal pada parenkim paru tetapi juga terjadi inflamasi secara sistemik. Pada inflamasi yang terjadi sistemik, terjadi peningkatan level *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), interleukin (IL)-6, dan IL-8. Demikian pula terjadi peningkatan marker inflamasi yaitu protein C reaktif (CRP) (Nici, L. & ZuWallack R., 2012). Patogenesis PPOK secara ringkas dapat dilihat pada Gambar 2.2.



Gambar 2.2 Patogenesis PPOK (Bose, *et al.*, 2015)

Pada pasien PPOK yang disebabkan karena merokok, terjadi perubahan interaksi antara oksidan dan antioksidan serta terjadi peningkatan stress oksidatif yang ditandai dengan meningkatnya oksidan. Terjadinya peningkatan marker oksida seperti hidrogen peroksida dan nitrit oksida terlihat pada cairan lapisan epitel. Peningkatan oksidan tersebut dipicu oleh zat berbahaya yang terdapat di dalam rokok yang bereaksi dan menyebabkan kerusakan berbagai protein dan lipid kemudian terjadi kerusakan sel dan jaringan paru. Oksidan juga memperantarai terjadinya respon inflamasi secara langsung dan menghambat aktivitas antiprotease sehingga mengakibatkan ketidakseimbangan protease-antiprotease (Williams & Bourdet, 2014). Beberapa respon yang diakibatkan oleh stress oksidatif pada paru yaitu aktivasi mediator inflamasi, penginaktifan antiprotease, perangsangan pengeluaran mukus, dan perangsangan peningkatan eksudat plasma (GOLD, 2006).

Inflamasi pada PPOK dimulai dengan adanya kontak sel epitel paru dan sel makrofag alveolar dengan gas berbahaya seperti dari asap rokok atau lainnya. Kemudian makrofag alveolar akan melepaskan sitokin atau kemokin diikuti dengan pengumpulan neutrofil dan akumulasi makrofag di bronkiolus dan alveolar (Reilly *et al.*, 2005).

2.3.4. Patofisiologi PPOK

Perubahan patologi pada PPOK terjadi pada saluran napas besar maupun kecil, parenkim paru, dan vaskularisasi paru. Eksudat hasil inflamasi seringkali merupakan penyebab dari meningkatnya jumlah dan ukuran sel goblet juga kelenjar mukus, sehingga terjadi peningkatan sekresi kelenjar mukus, serta terganggunya motilitas silia. Selain itu, terjadi penebalan sel-sel otot polos dan jaringan penghubung (*connective tissue*) pada saluran napas. Inflamasi terjadi pada saluran napas sentral maupun perifer. Apabila terjadi inflamasi kronik maka akan menghasilkan kerusakan berulang yang akan menyebabkan luka dan terbentuknya fibrosis paru. Penurunan volume ekspirasi paksa (FEV₁) merupakan respon terhadap inflamasi yang terjadi pada saluran napas sebagai hasil dari abnormalitas perpindahan gas ke dalam darah dikarenakan terjadi kerusakan sel parenkim paru. Patofisiologi PPOK secara ringkas dapat tergambar pada gambar 2.2 beserta sel-sel yang berperan pada terbentuknya PPOK. Kerusakan sel-sel parenkim paru mengakibatkan terganggunya proses pertukaran gas di dalam paru-paru, yaitu pada alveoli dan pembuluh kapiler paru-paru. Penyebaran kerusakan tersebut tergantung pada etiologi penyakit, dimana faktor yang paling umum karena asap rokok yang mengakibatkan emfisema sentrilobular yang mempengaruhi terutama pada bagian bronkiolus (Williams & Bourdet, 2014).

Perubahan vaskularisasi yang terjadi pertama kali karena PPOK yaitu terjadi penebalan pembuluh darah paru yang selanjutnya akan terjadi peningkatan tekanan di dalam paru-paru. Peningkatan tekanan tersebut dikarenakan terjadinya vasokonstriksi pada arteri pulmonari terutama saat aktivitas berat sehingga mengakibatkan hipoksia jaringan. Pada PPOK yang parah, hipertensi pulmonari dapat berkembang menjadi gagal jantung (Williams & Bourdet, 2014).

Kerusakan saluran napas kronik pada kasus PPOK berhubungan erat dengan terjadinya hiperinflasi toraks, hal ini dapat diukur dengan alat *chest radiograph*. Hiperinflasi toraks merupakan respon dari berbagai perubahan fisiologi seperti perubahan otot diafragma yang menjadi lebih mendatar dimana pada keadaan normal, otot diafragma berbentuk menyerupai kubah yang terletak pada bagian dasar paru-paru. Ketika diafragma berkontraksi, otot-ototnya akan memendek dan mendatar, hal ini akan menciptakan tekanan negatif sehingga terjadi pemasukan udara ke dalam paru-paru atau disebut inspirasi. Hiperinflasi paru terjadi ketika otot-otot diafragma tidak dapat bekerja maksimal yaitu mengalami penurunan efisiensi ventilasi. Hal ini kemudian akan memicu peningkatan kerja paru, yaitu akan membuat otot diafragma berkontraksi cenderung lebih keras dan akhirnya dapat mengalami kelelahan. Kondisi ini terutama terjadi selama periode eksaserbasi (Williams & Bourdet, 2014).

Beberapa perubahan patologi paru tersebut akan berakibat pada ketidaknormalan pertukaran gas di paru, dan terganggunya fungsi protektif paru. Pada akhirnya, gejala yang sering terlihat pada pasien PPOK yaitu dispnea dan batuk kronik dengan produksi sputum aktif. Pada perkembangan penyakit, abnormalitas pada pertukaran gas dapat menyebabkan hipoksemia dan/atau hiperkapnia (Williams & Bourdet, 2014).

Pada pasien dengan FEV_1 kurang dari 1 L, keadaan hipoksemia dan hiperkapnia dapat berubah menjadi masalah yang lebih serius. Hipoksemia biasanya terjadi karena pasien melakukan kegiatan berat atau olahraga. Pasien dengan PPOK yang berat memiliki keadaan tekanan oksigen arterial yang rendah ($PaO_2 = 45-60$ mmHg) dan tekanan karbondioksida arterial tinggi ($PaCO_2 = 50-60$ mmHg). Hipoksemia berkaitan dengan hipoventilasi (V) relatif terhadap perfusi (Q) jaringan paru. Rasio V/Q pasien yang rendah akan mengakibatkan PPOK berkembang menjadi lebih berat selama beberapa tahun sebagai hasil dari penurunan PaO_2 . Beberapa pasien PPOK dapat kehilangan kemampuan untuk meningkatkan kecepatan dan kedalaman respirasi sebagai respon atas hiperkapnia yang terjadi secara terus-menerus. Meskipun belum dapat dijelaskan, penurunan kemampuan ventilasi dapat dikarenakan adanya abnormalitas respon reseptor pernapasan pusat maupun perifer. Hal ini yang kemudian akan mengakibatkan hiperkapnia. Perubahan pada PaO_2 dan $PaCO_2$ terjadi dalam jangka waktu yang lama selama beberapa tahun dan biasanya dalam peningkatan yang tidak terlalu tinggi, sehingga pada keadaan tersebut pH urin biasanya masih normal karena ginjal melakukan kompensasi dengan menahan bikarbonat. Apabila terjadi *stress* respiratori akut, seperti pneumonia atau PPOK eksaserbasi, maka dapat terjadi kerusakan sistem pernapasan, peningkatan $PaCO_2$ yang tinggi dan pasien dapat mengalami asidosis (Williams & Bourdet, 2014).

Keadaan PPOK yang disertai hipoksemia kronik serta hipertensi pulmonari dalam waktu yang lama dapat menyebabkan terapi yang diberikan menjadi tidak efektif, serta adanya hipertensi pulmonari tersebut merupakan penyebab utama munculnya masalah kardiovaskular pada kasus PPOK seperti *cor pulmonale*, atau gagal jantung (Williams & Bourdet, 2014).

PPOK dilatarbelakangi oleh beberapa keadaan patologi seperti bronkitis kronik, emfisema, dan asma kronik. Bronkitis kronik dikenali dengan adanya batuk kronik dan produksi sputum setidaknya selama 3 bulan dan selama dua tahun berturut-turut. Epitelium bronkial mengalami peradangan dalam jangka waktu yang lama dengan hipertrofi kelenjar mukus dan peningkatan jumlah sel goblet. Terjadi juga kerusakan silia dan pergerakan mukosiliari. Selain itu viskositas mukus dan sekresinya meningkat, yang kemudian akan menyebabkan hambatan untuk mengeluarkannya (gangguan ekspektoransi). Pembesaran kelenjar mukus dapat diakibatkan karena adanya infeksi, kemudian apabila terjadi infeksi dan inflamasi yang berulang dapat menyebabkan kerusakan struktural yang irreversible dari dinding saluran napas. Kerusakan ini akan menimbulkan luka dan membuat saluran napas perifer mengalami penyempitan dan penghambatan. Kondisi tersebut dapat berkembang menjadi obstruksi saluran napas yang parah, yang kemudian disebut PPOK (Barnett, 2006).

Emfisema merupakan keadaan patologis yang ditandai dengan dilatasi yang abnormal dari ruang udara bagian distal sampai pada ujung bronkiolus. Pada kondisi emfisema, telah terjadi kerusakan dinding saluran napas dan paru-paru telah kehilangan elastisitasnya. Proses kerusakan pada emfisema didominasi oleh kebiasaan merokok. Bahan-bahan kimia toksik yang terkandung di dalam rokok dapat mengiritasi dan menyebabkan inflamasi saluran napas dan alveoli, serta dapat mempengaruhi keseimbangan antara antiprotease dan protease di dalam paru-paru dan mengakibatkan kerusakan yang permanen. Sel inflamasi (neutrofil dan makrofag) akan memproduksi enzim proteolitik elastase yang fungsinya menghancurkan elastin, zat yang sangat diperlukan oleh jaringan paru (Barnett, 2006).

Alveoli sebagai kantong udara mengandung jaringan yang elastis, yang berfungsi untuk menyokong dan menjaga potensi saluran udara intrapulmonary. Kerusakan dinding alveolar akan mengakibatkan penyempitan pada saluran udara kecil dan dapat terjadi kolaps alveoli. Hal ini akan memicu hiperinflasi paru. Hiperinflasi mengakibatkan otot diafragma menjadi datar dan menjadi kurang efektif untuk berkontraksi dan mengakibatkan penurunan efisiensi alveolar. Keadaan tersebut yang berulang akan menyebabkan obstruksi jalan napas, dan kemudian akan mengganggu proses ekspirasi dan inspirasi (Barnett, 2006).

Asma kronik merupakan suatu keadaan inflamasi kronik pada saluran napas, yang akan memicu semakin luasnya obstruksi saluran napas, namun bersifat ireversibel secara spontan atau dikarenakan adanya pemberian terapi. Pada beberapa pasien, asma kronik akan berkembang menjadi lebih berat, dapat disebabkan karena tidak diberikan terapi untuk mengatasinya, baik karena tidak terdiagnosa maupun karena tidak dimanajemen dengan baik, atau dapat disebabkan karena terjadi perburukan keadaan dari asma tersebut. Inflamasi saluran napas pada asma selama jangka waktu yang lama dapat menimbulkan proses *remodelling* otot polos saluran napas, kerusakan permukaan epitelium, peningkatan deposisi kolagen dan penebalan membran basal. Apabila tidak ditangani dengan tepat akan meningkatkan resiko PPOK (Barnett, 2006).

Dasar perjalanan penyakit PPOK ditandai dengan terjadinya *recurrent exacerbation* atau eksaserbasi yang berulang dan berkaitan dengan peningkatan gejala serta penurunan status kesehatan pasien secara keseluruhan. Suatu eksaserbasi didefinisikan sebagai perubahan pada gejala awal pasien (dispnea, batuk, atau produksi sputum) yang berlangsung dari waktu ke waktu. Eksaserbasi memiliki dampak yang

besar terhadap perjalanan PPOK dan terjadi lebih sering pada pasien yang memiliki penyakit kronik yang berat. Karena banyak pasien dengan riwayat penyakit kronik didiagnosa mengalami eksaserbasi. Pasien dengan eksaserbasi membutuhkan perawatan di rumah sakit dan memiliki resiko kematian yang lebih tinggi (Williams & Bourdet, 2014).

Data yang ada mengenai patologi eksaserbasi sangat terbatas, namun mediator inflamasi seperti neutrofil dan eosinofil dilaporkan meningkat di dalam sputum pasien. Inflamasi saluran napas kronik merupakan ciri-ciri khas dari PPOK dan dapat tidak berubah selama terjadi eksaserbasi. Sedangkan hiperinflasi yang terjadi pada pasien PPOK dapat berkembang menjadi lebih berat pada keadaan eksaserbasi yang diakibatkan karena peningkatan keadaan dispnea dan rendahnya pertukaran gas pada paru-paru (Williams & Bourdet, 2014).

Fungsi fisiologis paru yang utama seringkali berubah menjadi lebih buruk, yaitu rendahnya pertukaran gas di paru-paru dan terjadi kelelahan otot. Pada pasien dengan riwayat eksaserbasi berat, ditemukan hipoksemia dan hiperkapnia yang menyertai terjadinya asidosis respiratori maupun terjadinya kegagalan napas (Williams & Bourdet, 2014).

2.4. Komplikasi PPOK

2.4.1. Gangguan Keseimbangan Asam-Basa

Pasien PPOK dapat mengalami asidosis respiratori yang disebabkan karena keadaan hipoventilasi dan peningkatan PaCO_2 . Hal ini berhubungan dengan kegagalan ventilasi atau gangguan pada pengontrolan ventilasi. Tubuh dapat mengkompensasi keadaan tersebut yaitu dengan meningkatkan konsentrasi bikarbonat dengan menurunkan sekresinya oleh ginjal (Chan & Winn, 2003).

Asidosis respiratori yang tidak ditangani dengan tepat, dapat mengakibatkan kondisi dispnea, psikosis, halusinasi, serta ketidaknormalan tingkah laku bahkan koma. Hiperkapnia yang berlangsung lama atau kronik pada pasien PPOK akan menyebabkan gangguan tidur, amnesia, perubahan tingkah laku, gangguan koordinasi dan tremor (DuBose, 2005). Respon yang diberikan tubuh pada keadaan asidosis respiratori yaitu dengan meningkatkan ventilasi alveolar yang ditentukan oleh adanya perubahan konsentrasi hidrogen di dalam cairan serebrospinal yang kemudian akan mempengaruhi kemoreseptor di medula. Cairan serebrospinal relatif tidak mengandung *buffer* nonbikarbonat sehingga karbondioksida dapat berdifusi menembus *Blood Brain Barrier* (BBB) dimana karbondioksida tersebut berkontribusi pada peningkatan konsentrasi hidrogen. Kenaikan PaCO_2 yang signifikan akan meningkatkan kadar bikarbonat serum. Peningkatan 10 mmHg PaCO_2 , dapat meningkatkan bikarbonat sebanyak 1 mmol/L. Selain itu, ginjal juga memiliki peran yang penting pada peningkatan kadar bikarbonat, dimana ginjal melakukan fungsi reabsorpsi bikarbonat di tubulus proksimal sebagai kompensasi untuk menormalkan pH pada keadaan asidosis (Chan & Winn, 2003).

2.4.2. Polisitemia

Keadaan pasien dengan level oksigen di sirkulasi rendah atau hipoksemia kronik dapat meningkatkan jumlah sel darah merah. Hal tersebut sebagai kompensasi tubuh terhadap kondisi hipoksia dan bertujuan untuk memproduksi lebih banyak hemoglobin untuk membawa oksigen yang terdapat di sirkulasi. Namun, kekurangan dari mekanisme ini yaitu terjadinya peningkatan viskositas darah. Viskositas darah yang meningkat juga meningkatkan resiko terjadinya trombosis pada vena dalam atau *deep vein thrombosis*, emboli pada paru maupun vaskular.

Konsistensi darah yang lebih kental dari normal mempersulit proses pemompaan darah ke dalam jaringan tubuh dan akan mengurangi pengantaran oksigen. Untuk menghindari keadaan tersebut, tindakan *venesection* harus dipertimbangkan untuk dilakukan apabila nilai *packed cell volume* (PVC) lebih besar dari 60% pada pria dan 55% pada wanita (Barnett, 2006).

2.4.3. Cor Pulmonale

Cor pulmonale atau disebut juga gagal jantung bagian kanan merupakan keadaan yang diakibatkan oleh meningkatnya ketegangan dan tekanan ventrikel bagian kanan (hipertrofi ventrikel kanan). Peningkatan resistensi vaskular paru dikarenakan hipoksia yang diinduksi oleh vasokonstriksi pada pembuluh kapiler paru membuat tegangan yang lebih berat pada ventrikel kanan. Selanjutnya, dalam waktu singkat hal tersebut dapat menyebabkan hipertrofi dan kegagalan fungsi ventrikel kanan. Hal ini akan menimbulkan keadaan edema perifer yang berkembang menjadi gagal jantung kanan, dimana cairan dari kapiler akan merembes ke dalam jaringan dan menyerang jaringan (Barnett, 2006).

2.4.4. Pneumothorax

Pneumothorax dapat terjadi secara spontan pada pasien dengan emfisema. Pada kondisi emfisema, kerusakan rongga udara pada alveoli disebut bullae. Bullae tersebut dapat ruptur dengan mudah yang menyebabkan udara di dalam alveoli akan keluar menuju ke rongga pleura dan menyebabkan syok paru-paru.

Gejala dari pneumothorax yaitu peningkatan nyeri dada pleuritik yang tiba-tiba serta peningkatan sesak. Keadaan ini dapat diidentifikasi dengan melakukan pemeriksaan X-ray rongga dada. Manajemen terapi pneumothorax ditentukan berdasarkan ukuran pneumothorax.

Pneumothorax kecil tanpa gejala seringkali akan sembuh dengan sendirinya, pneumothorax median dan berat memerlukan tindakan khusus dari ahli medis (Barnett, 2006).

2.5. Presentasi Klinik PPOK

Diagnosis PPOK ditetapkan berdasarkan gejala dasar pasien PPOK, meliputi batuk, produksi sputum, dan dispnea, serta ditinjau dari faktor resiko seperti asap rokok maupun paparan material berbahaya yang dapat terpapar karena pekerjaan pasien (Williams & Bourdet, 2008). Diagnosa PPOK sebaiknya dipertimbangkan pada pasien dengan batuk kronik, produksi sputum, atau dispnea dan pasien yang memiliki faktor resiko terhadap PPOK (GOLD, 2015).

Terjadinya hambatan pada aliran udara respirasi harus dikonfirmasi dengan spirometri. Spirometri merupakan suatu cara mengidentifikasi volume dan kapasitas paru-paru. Tanda yang spesifik untuk PPOK yaitu rasio $FEV_1:FVC$ kurang dari 70%, hal ini mencerminkan adanya obstruksi saluran napas. Selain itu, nilai postbronkodilator FEV_1 kurang dari 80% menunjukkan hambatan aliran udara pernapasan yang tidak seluruhnya reversibel (Williams & Bourdet, 2014).

Spirometri yang dikombinasi dengan pemeriksaan fisik yang sesuai dapat membantu meningkatkan keakuratan diagnosis dari PPOK. Spirometri juga digunakan untuk mendiagnosis PPOK yang berat selama terdapat adanya identifikasi komplikasi penyakit tersebut. Manfaat utama dari spirometri yaitu dapat mengidentifikasi kondisi individu untuk mendapatkan farmakoterapi yang tepat untuk mengurangi eksaserbasi (Williams & Bourdet, 2014).

2.5.1. Data Pemeriksaan Fisik

Pasien PPOK yang ringan pada umumnya tidak menunjukkan gejala yang signifikan, bahkan cenderung tidak menunjukkan kelainan fisik. Terdapat gambaran fisik yang khas pada pasien PPOK yaitu *pursed-lips breathing* yang menggambarkan kondisi pasien bernapas dengan mulut mencucu dan ekspirasi yang memanjang. Kondisi tersebut merupakan mekanisme tubuh untuk mengeluarkan CO₂ yang tertahan di dalam tubuh yang terjadi pada pasien dengan gagal napas kronik. Selain gambaran tersebut, pasien PPOK juga dapat menunjukkan keadaan fisis yaitu *pink puffer* dan *blue bloaters*. *Pink puffer* merupakan gambaran yang khas pada pasien PPOK dengan emfisema, tubuh pasien kurus, kulit kemerahan dan pernapasan *pursed-lips breathing*. Sedangkan *blue bloaters* merupakan keadaan yang khas pada bronkitis kronik, tubuh pasien gemuk, serta terdapat edema tungkai dan ronki basah di basal paru, pasien juga mengalami sianosis baik di sentral maupun perifer (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2011).

Pasien PPOK yang menjalani pemeriksaan inspeksi menunjukkan *pursed-lips breathing*, *barrel chest* (diameter antero-posterior dan transversal sebanding), penggunaan otot bantu napas, hipertropi otot bantu napas, pelebaran sela iga, serta menunjukkan kondisi *pink puffer* atau *blue bloater*. Melalui pemeriksaan palpasi menunjukkan kondisi emfisema fremitus yang melemah, dan sela iga melebar. Pemeriksaan perkusi menunjukkan pada kondisi emfisema hipersonor dan batas jantung mengecil, letak diafragma rendah, hepar terdorong ke bawah. Sedangkan dengan pemeriksaan auskultasi, pasien PPOK menunjukkan keadaan suara napas vesikuler yang normal, atau dapat pula melemah, terdengar suara mengi pada saat bernapas biasa atau pada

ekspirasi paksa, ekspirasi memanjang, serta bunyi jantung terdengar jauh (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2011).

2.5.2. Data Pemeriksaan Laboratorium

Data laboratorium PPOK ditunjukkan dengan rasio $FEV_1:FVC$ kurang dari 70%, yang menunjukkan terjadinya obstruksi saluran napas. Sedangkan FEV_1 posbronkodilator yang kurang dari 80% diprediksi sebagai indikasi terjadinya pembatasan aliran udara yang kemungkinan tidak dapat kembali seperti semula. FVC merupakan jumlah total dari udara yang dihembuskan setelah proses inhalasi secara maksimal.

Penegakan diagnosa PPOK dilakukan dengan menggunakan spirometri dan didukung dengan pemeriksaan fisik. Spirometri juga berguna untuk mengidentifikasi tingkat keparahan penyakit. GOLD membagi keparahan penyakit menjadi empat tingkatan yang tertera pada tabel II.1 (Williams & Bourdet, 2014).

Tabel II.1 Klasifikasi PPOK berdasarkan tingkat keparahan menurut GOLD (Williams & Bourdet, 2014).

Tingkat 1	Tingkat 2	Tingkat 3	Tingkat 4
• Ringan	• Sedang	• Berat	• Sangat Berat
• $FEV_1/FVC < 70\%$	• $FEV_1/FVC < 70\%$ • $50\% < FEV_1 < 80\%$	• $FEV_1/FVC < 70\%$ • $30\% < FEV_1 < 50\%$	• $FEV_1/FVC < 70\%$
• $FEV_1 \geq 80\%$	• Dengan atau tanpa gejala	• Dengan atau tanpa gejala	• $FEV_1 < 30\%$ atau $< 50\%$ dengan gagal napas atau gagal jantung kanan

Dengan menggunakan data laboratorium FEV_1/FVC , GOLD mengklasifikasikan pasien PPOK ke dalam 4 tingkat. Tingkat pertama yaitu tingkat ringan dengan nilai $FEV_1/FVC < 70\%$, tingkat 2 yaitu pasien tingkat sedang dengan rasio $FEV_1/FVC < 70\%$ dan $50\% < FEV_1 < 80\%$, tingkat 3 atau tingkat berat ditandai dengan nilai $FEV_1/FVC < 70\%$ dan $30\% < FEV_1 < 50\%$, dan tingkat 4 yaitu tingkat sangat berat ditandai dengan $FEV_1/FVC < 70\%$ dan $FEV_1 < 30\%$ atau $< 50\%$ yang disertai dengan gagal napas atau gagal jantung kanan. Selain dengan rasio FEV_1/FVC , diagnosis PPOK dapat ditegakkan dengan faktor lain yaitu BMI (*Body Mass Index*) dan ada tidaknya dyspnea. Nilai BMI yang rendah yaitu kurang dari 21 kg/m^2 berkaitan dengan meningkatnya angka kematian karena PPOK. Sedangkan dyspnea merupakan keadaan yang paling sering dikeluhkan oleh penderita PPOK. Dyspnea dapat mengganggu aktivitas fisik penderita dan mengganggu kapasitas fungsional paru dan dapat menyebabkan depresi serta kegelisahan. Hal inilah yang kemudian dapat menyebabkan penurunan kualitas hidup pasien secara signifikan. Dyspnea dapat dibedakan tingkat keparahannya dengan menggunakan skala dari Medical Research Council (Williams&Bourdet, 2014).

Selain dengan spirometri, data laboratorik PPOK dapat ditentukan dengan melakukan radiografi dada, serta pemeriksaan gas darah arterial (Williams&Bourdet, 2014). Radiografi dada merupakan gambaran yang paling sering digunakan untuk mendeteksi PPOK. Radiografi dada digunakan secara berkala untuk menyelidiki adanya dyspnea atau hemoptosis atau untuk melihat adanya pneumonia, gagal jantung, kanker paru-paru, ataupun pneumothoraks (Han & Lazarus, 2016).

Pemeriksaan gas darah arterial atau *arterial blood gases* (ABGs) merupakan pemeriksaan yang tidak rutin dilakukan. ABGs biasanya dilakukan untuk membantu mendeteksi kondisi hipoksemia dan untuk memberi informasi terjadinya kondisi hiperkapnia, terutama pada individu dengan tingkat keparahan penyakit yang berat atau selama terjadinya eksaserbasi akut. Gas darah arteri yang tidak normal juga dapat menunjukkan keadaan yang buruk selama aktivitas fisik maupun saat tidur. Hiperkapnia terutama terjadi pada pasien dengan nilai FEV₁ kurang dari 1 L (Han & Lazarus, 2016).

GOLD membagi empat kelas untuk membedakan kondisi pasien PPOK, sehingga memudahkan pelaksanaan terapi kepada pasien. Kelas tersebut dibedakan berdasarkan beberapa kondisi pasien yang diidentifikasi menggunakan metode kuisioner *COPD Assessment Test* (CAT) atau *the Clinical COPD Questionnaire* (CCQ) serta dengan menggunakan skala dari *The modified British Medical Research Council* (mMRC). Berikut pembagian kelas PPOK berdasarkan kombinasi metode identifikasi :

- Gejala :
Gejala ringan (mMRC 0-1 atau CAT <10) → pasien kelas (A) atau (C)
Gejala berat (mMRC ≥2 atau CAT ≥10) → pasien kelas (B) atau (D)
- Hambatan aliran napas :
Resiko rendah (GOLD tingkat 1 atau 2) → pasien kelas (A) atau (B)
Resiko tinggi (GOLD tingkat 3 atau 4) → pasien kelas (C) atau (D)
- Eksaserbasi yang dialami :
Resiko rendah : ≤ 1 kali per tahun dan tidak masuk rumah sakit → pasien kelas (A) atau (B)

Resiko tinggi : ≥ 2 kali per tahun atau ≥ 1 dan masuk rumah sakit
 → pasien (C) atau (D)

(GOLD, 2015)

Penggolongan kelas secara kombinasi dapat dilihat pada tabel II.2 berikut.

Tabel II.2 Kombinasi Penaksiran PPOK (GOLD, 2015)

Pasien	Karakteristik	Klasifikasi berdasar spirometri	Eksaserbasi pertahun	CAT	mMRC
A	Resiko rendah Gejala ringan	GOLD 1-2	≤ 1	< 10	0-1
B	Resiko rendah Gejala berat	GOLD 1-2	≤ 1	≥ 10	≥ 2
C	Resiko tinggi Gejala ringan	GOLD 3-4	≥ 2	< 10	0-1
D	Resiko tinggi Gejala tinggi	GOLD 3-4	≥ 2	≥ 10	≥ 2

2.6. Penatalaksanaan Terapi PPOK

Pada awalnya tujuan terapi PPOK yang utama adalah meredakan atau menghilangkan gejala penyakit. Saat ini tujuan terapi PPOK yaitu termasuk juga memperbaiki fungsi paru atau memperlambat kerusakan fungsi paru, dan untuk mencegah terjadinya eksaserbasi. Kebanyakan dari obat-obatan untuk PPOK adalah secara inhalasi. Standar terapi untuk PPOK termasuk didalamnya yaitu bronkodilator inhalasi, β -agonis atau antimuskarinik (antikolinergik), dan ICS atau *Inhaled Corticosteroid* (kortikosteroid inhalasi). Sedangkan untuk terapi secara oral tidak umum digunakan untuk terapi PPOK, yaitu obat golongan methylxanthine

(misalnya teofilin), penghambat phosphodiesterase-4 (misalnya roflumilast), dan kortikosteroid (misalnya prednisone atau prednisolone) (Han & Lazarus, 2016). Pengobatan PPOK dengan menggunakan obat yang diberikan secara inhalasi membutuhkan pengetahuan, kepahaman, dan kemampuan untuk menggunakan alat inhalasi (inhaler). Beberapa alat yang dapat digunakan misalnya *metered-dose inhalers* (MDIs), *dry powder inhalers* (DPIs), nebulizer, dan berbagai alat bantu tambahan lainnya. Hal ini perlu diperhatikan mengingat pasien PPOK memungkinkan untuk memiliki penyakit penyerta lain (termasuk keadaan fisik dan mental) yang dapat sangat mempengaruhi kemampuan pasien dalam menggunakan alat-alat untuk terapi tersebut (Williams & Bourdet, 2014).

Pilihan terapi yang diberikan untuk pasien PPOK harus berdasarkan pemeriksaan mengenai tingkat keparahan obstruksi saluran napas, gejala, frekuensi dan beratnya eksaserbasi, dan hambatan fungsional lain pada pasien, termasuk juga mengenai kemampuan finansial pasien. Pilihan terapi diputuskan tidak hanya berdasarkan tingkat keparahan obstruksi jalan napas, namun juga berdasarkan pada pedoman dari *Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) yaitu obstruksi saluran napas (tingkat GOLD), berdasarkan persentase FEV₁, gejala (berdasarkan skala *dyspnea* dari mMRC atau dari CAT) serta berdasarkan resiko eksaserbasi. Dengan metode tersebut, pasien akan dikategorikan ke dalam kelas A, B, C, dan D (Lihat Tabel II.2.) yang selanjutnya dapat ditentukan terapi yang spesifik yang berdasarkan rekomendasi dari GOLD (Han & Lazarus, 2016). Tabel II.3. menunjukkan rekomendasi farmakoterapi untuk PPOK berdasarkan klasifikasi GOLD 2013 yang dapat membantu menentukan manajemen yang tepat untuk PPOK, dapat digunakan untuk farmakoterapi pasien

secara individual berdasarkan keadaan fungsional spesifik paru-paru pasien, frekuensi gejala dan tingkat keparan, serta resiko eksaserbasi (Williams & Bourdet, 2014).

Tabel II.3 Manajemen Farmakologi PPOK (Han & Lazarus, 2016)

Kelompok Pasien	Rekomendasi pilihan pertama	Pilihan alternatif	Terapi lain yang memungkinkan
A	LAMA		
	SAMA prn	Atau	
	Atau	LABA	Teofilin
	SABA prn	Atau SABA dan SAMA	
B	LAMA		SABA dan/atau
	Atau	LAMA dan LABA	SAMA
	LABA		Teofilin
C	ICS+LABA	LAMA dan LABA	
	Atau	atau LAMA dan PDE4 inh atau	SABA dan/atau SAMA
	LAMA	LABA dan PDE4 inh	Teofilin
		ICS dan LABA dan	
D		LAMA atau ICS	Karbosistein
	ICS+LAMA	dan LABA dan	SAMA dan/atau
	dan/atau LAMA	PDE4 inh atau	SAMA
		LAMA dan LABA	Teofilin
		atau LAMA dan PDE4 inh	

*LABA : *Long-Acting Beta 2 Agonis*

*LAMA : *Long-Acting Muskarinik Antagonis*

*SAMA : *Short-Acting Muskarinik Antagonis*

*SABA: *Short-Acting Beta 2 Agonis*

*ICS : *Inhaled Corticosteroid*

*PDE4 inh : *Phosphodiesterase-4 inhibitor*

2.6.1 Bronkodilator

Bronkodilator direkomendasikan untuk semua pasien PPOK. Golongan obat yang termasuk bronkodilator di antaranya β -agonis, antimuskarinik (antikolinergik), dan methylxantine. Berbeda dengan asma, kerusakan atau obstruksi saluran napas pada PPOK bersifat irreversibel sedangkan pada asma bersifat reversibel (Han & Lazarus, 2016).

Bronkodilator secara umum bekerja dengan merelaksasi otot polos saluran napas, sehingga dapat mengurangi hambatan saluran napas. Pada pasien PPOK, manfaat klinis bronkodilator di antaranya yaitu meningkatkan kapasitas aktivitas, mengurangi penjejakan udara di dalam paru-paru, serta meredakan gejala seperti dispnea. Namun, penggunaan bronkodilator dapat tidak menunjukkan hasil yang signifikan pada peningkatan fungsi paru yang dipantau dengan nilai FEV₁. Pada studi klinis penggunaan secara reguler dari long-acting bronkodilator inhalasi (LABA atau antikolinergik) atau ipratropium berkaitan dengan perbaikan status kesehatan pasien. Begitu juga dengan penggunaan secara reguler tiotropium dapat menurunkan tingkat eksaserbasi (Williams & Bourdet, 2014). Respon bronkodilator pada pasien dapat sangat bervariasi dan menunjukkan hasil spirometri yang berbeda-beda. Dalam suatu studi pada 1.552 pasien yang menderita PPOK diuji dengan albuterol, ipratropium

atau kombinasi keduanya dalam empat kali kesempatan selama tiga bulan menunjukkan sebanyak 37% sampai 56% meningkatkan nilai FEV₁ sebanyak 15% dalam empat kesempatan tersebut (Han & Lazarus, 2016). Efek samping yang mungkin ditimbulkan dari penggunaan bronkodilator pada pasien PPOK sangat tergantung pada efek farmakologis dan dosis terapi masing-masing pasien dikarenakan kebanyakan pasien PPOK merupakan orang tua yang berpotensi memiliki penyakit komorbid lain. Resiko terjadinya efek samping dan interaksi obat pada pasien PPOK lebih besar dibandingkan dengan pasien asma (Williams & Bourdet, 2014).

Bronkodilator dibedakan menjadi *short-acting* bronkodilator (bronkodilator kerja singkat) dan *long-acting* bronkodilator (bronkodilator kerja lama). Terapi lini pertama untuk pasien PPOK yang memiliki riwayat gejala yang ‘sebentar-sebentar’ adalah *short-acting* bronkodilator dimana golongan bronkodilator kerja singkat ini terdapat dua pilihan golongan yaitu β 2-agonis dan antikolinergik (Williams & Bourdet, 2014).

Short-acting sympathomimetics (β 2-agonis) dalam mekanisme kerjanya dibedakan berdasarkan selektivitasnya, rute pemberian, dan DOA atau duration of action. β 2-agonis membuat otot polos saluran pernapasan mengalami dilatasi dengan menstimulasi enzim adenil siklase untuk meningkatkan *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP). cAMP bertanggung jawab dalam relaksasi otot polos bronkial sehingga dapat menimbulkan efek bronkodilatasi. Selain itu, β 2-agonis juga dapat meningkatkan klirens mukosiliari. Bentuk sediaan yang tersedia yaitu inhalasi, oral, dan parenteral. Sedangkan rute yang sering digunakan adalah rute inhalasi. Penggunaan sediaan oral dan parenteral pada PPOK jarang dipakai karena tidak lebih efektif jika dibandingkan dengan MDI

atau DPI, di sisi lain efek samping sediaan parenteral lebih besar yaitu dapat menyebabkan takikardia dan tremor bagian tangan. Pada pasien PPOK, β_2 -agonis digunakan karena memiliki efek yang cepat meskipun hanya dapat sedikit memperbaiki nilai FEV₁. Namun, β_2 -agonis dapat memperbaiki gejala gangguan pernapasan dan memperbaiki toleransi olahraga. Terapi dengan β_2 -agonis dibutuhkan untuk meredakan gejala dengan cepat dan memiliki lama masa kerja yaitu 4 sampai 6 jam. Obat-obat yang termasuk golongan ini di antaranya albuterol, levalbuterol, dan pirbuterol (Williams & Bourdet, 2014).

Short-acting antikolinergik dapat menyebabkan efek bronkodilatasi dengan menghambat secara kompetitif reseptor kolinergik yang berada pada otot polos bronkial. Aktivitas tersebut akan menurunkan aktivitas *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP) dengan menghalangi asetilkolin yang akan berikatan dengan reseptor muskarinik dan dapat menyebabkan kontraksi otot polos bronkial. Reseptor muskarinik yang terdapat pada otot polos saluran napas yaitu reseptor M₁, M₂, M₃. Aktivasi reseptor M₁ dan M₃ oleh asetilkolin akan menyebabkan efek bronkokonstriksi, namun aktivasi reseptor M₂ akan menghambat pelepasan asetilkolin lebih lanjut. Contoh obat golongan ini yaitu ipratropium dan atropine (Williams & Bourdet, 2014).

Ipratropium merupakan obat *short-acting* antikolinergik yang utama digunakan di United States. Antropin memiliki struktur tersier dan dapat diabsorpsi lewat rute peroral maupun lewat mukosa saluran pernapasan, sedangkan ipratropium memiliki struktur kuarterner yang menyebabkan absorpsinya sedikit. Karena faktor absorpsi yang buruk dari ipratropium tersebut, sehingga efek samping sistemik seperti mual, retensi urin, dan takikardia lebih kecil dibandingkan dengan atropin. Ipratropium tersedia dalam bentuk MDI dan bentuk larutan untuk

inhalasi. Selain itu, ipratropium juga tersedia dalam bentuk MDI yang dikombinasikan dengan albuterol dan sebagai larutan untuk nebulisasi 200 mcg/ml. Sediaan tersebut akan mencapai konsentrasi puncak dalam darah dalam waktu 1,5 sampai 2 jam dan lama masa kerjanya yaitu 4 sampai 6 jam. Ipratropium memiliki *onset of action* yang lebih pendek namun lebih lama masa kerjanya dibandingkan dengan β_2 -agonis. Hasil penelitian dari *Lung Health Study* menunjukkan bahwa terapi dengan ipratropium tidak memberikan hasil yang bagus pada fungsi paru. Dosis yang direkomendasikan untuk ipratropium adalah 2 isapan empat kali sehari. Selama pasien tidur, ipratropium juga menunjukkan perbaikan saturasi oksigen arteri dan meningkatkan kualitas tidur. Efek samping yang sering dilaporkan terkait penggunaan ipratropium yaitu mulut kering, mual, dan rasa logam pada mulut (Williams & Bourdet, 2014).

Bronkodilator golongan *long-acting* antikolinergik yaitu tiotropium bromida yang telah digunakan di United States sejak tahun 2004. Obat golongan ini bekerja dengan menghalangi asetilkolin berikatan dengan reseptor muskarinik yang terdapat pada otot polos saluran napas dan kelenjar mukus sehingga akan mencegah terjadinya bronkokonstriksi dan menekan sekresi mukus. Tiotropium diketahui memiliki mekanisme yang lebih selektif jika dibandingkan dengan ipratropium dalam hal memblokir reseptor muskarinik, serta memiliki masa kerja yang lebih lama. Ikatan obat dengan reseptor tiotropium pada paru-paru manusia diketahui 10 kali lebih kuat dibandingkan dengan ipratropium dan dapat mencegah bronkokonstriksi lebih dari 24 jam (Williams & Bourdet, 2014).

Tiotropium yang diberikan lewat inhalasi akan diabsorpsi secara minimal dan dapat mencapai sirkulasi sistemik dalam waktu 30 menit, dan mencapai konsentrasi puncak setelah 3 jam. Tiotropium dapat

digunakan sebanyak satu kali sehari dikarenakan efek bronkodilatasinya yang dapat bertahan setidaknya selama 24 jam. Dosis yang direkomendasikan yaitu 18 mcg secara inhalasi satu kali sehari. Efek samping yang pernah dilaporkan yaitu mulut kering, konstipasi, retensi urin, takikardia, penglihatan kabur, dan gejala presipitasi dari glaukoma sudut sempit. Tiotropium memperbaiki fungsi paru dan dispnea, frekuensi eksaserbasi, sehingga demikian dapat meningkatkan kualitas hidup pasien (Williams & Bourdet, 2014).

Selain penggunaan bronkodilator short-acting atau long-acting secara tunggal, bronkodilator kombinasi keduanya juga sering digunakan untuk manajemen terapi pasien PPOK. Kombinasi bronkodilator tersebut diberikan untuk pasien yang memiliki perkembangan penyakit cukup cepat dan gejala yang terus memburuk dari waktu ke waktu. Kombinasi bronkodilator dengan mekanisme kerja yang berbeda akan menurunkan dosis masing-masing golongan obat yang dikombinasikan, sehingga akan menurunkan kemungkinan terjadinya efek samping yang dapat disebabkan oleh masing-masing obat. Kombinasi short-acting dan long-acting β_2 -agonis dengan ipatropium menunjukkan efek penurunan gejala dan perbaikan fungsi paru. Sedangkan kombinasi albuterol dan ipratropium (Combivent) tersedia dalam bentuk MDI yang bermanfaat untuk terapi penjangkauan kronik dari PPOK di United States (Williams & Bourdet, 2014).

Golongan obat yang juga termasuk dalam golongan bronkodilator yaitu methylxanthine. Methylxanthine contohnya teofilin dan aminofilin, telah digunakan untuk terapi PPOK kurang lebih selama 5 dekade terakhir dan saat itu sebagai obat lini pertama. Peran tersebut kemudian tergantikan dengan adanya *long-acting* β -agonis dan antikolinergik inhalasi. Methylxanthine menghasilkan efek bronkodilatasi

melalui beberapa mekanisme yaitu (a) menghambat enzim fosfodiesterase, sehingga akan meningkatkan cAMP, (b) menghambat proses masuknya ion kalsium ke dalam otot polos, (c) melawan kerja prostaglandin, (d) menstimulasi katekolamin endogen, (e) menghambat reseptor adenosine, dan (f) menghambat pelepasan berbagai mediator dari mast sel dan leukosit (Williams & Bourdet, 2014).

Teofilin digunakan dalam pengobatan PPOK untuk pasien yang intoleransi terhadap bronkodilator inhalasi. Teofilin masih sering digunakan sebagai alternatif terapi secara inhalasi karena memiliki mekanisme kerja ganda yaitu member efek bronkodilatasi dan antiinflamasi, serta memungkinkan untuk digunakan secara sistemik untuk saluran napas perifer. Penggunaan teofilin dalam jangka panjang untuk PPOK menunjukkan hasil yaitu perbaikan fungsi paru, termasuk kapasitas vital (VC), FEV₁, menit ventilasi, dan pertukaran gas. Secara subjektif, teofilin diketahui dapat menurunkan dispnea, meningkatkan toleransi olahraga, serta memperbaiki sistem pernapasan pada pasien PPOK. Selain itu, efek lain yang dapat ditimbulkan dari pemakaian teofilin yaitu dapat memperbaiki secara keseluruhan kapasitas fungsional pasien PPOK termasuk dapat memperbaiki fungsi jantung dan menurunkan tekanan arteri paru-paru (Williams&Bourdet, 2014).

Penggunaan methylxanthine secara regular pada pasien PPOK menunjukkan hasil yang menguntungkan namun juga yang merugikan terhadap perkembangan jalannya penyakit. Namun, methylxanthine dapat digunakan sebagai tambahan pada rencana terapi untuk pasien yang tidak menunjukkan hasil yang baik pada penggunaan bronkodilator. Dalam suatu studi menunjukkan bahwa penambahan teofilin dalam kombinasi albuterol dengan ipratropium dapat bermanfaat untuk PPOK yang stabil dikarenakan adanya efek bronkodilator yang sinergis dari obat-obat

tersebut. Kombinasi salmeterol dengan teofilin juga dilaporkan dapat memperbaiki fungsi paru dan mengurangi dispnea dibandingkan penggunaan secara tunggal obat-obatan tersebut (Williams & Bourdet, 2014).

Dalam penggunaan methylxanthine dengan agen bronkodilator laini untuk pasien PPOK, harus dilakukan monitoring terkait dengan parameter yang menunjukkan efikasi teofilin untuk PPOK seperti nilai FEV₁. Parameter subjektif seperti perasaan membaik atas gejala seperti dispnea dan toleransi olahraga akan sangat penting untuk diketahui dari pasien sebagai monitoring aseptabilitas methylxanthine untuk pasien PPOK (Williams & Bourdet, 2014).

Dosis yang sering digunakan untuk terapi pada pasien PPOK yaitu 400 sampai 900 mg. Penyesuaian dosis secara umum harus dibuat berdasarkan hasil konsentrasi dalam serum. Setiap kali dosis telah ditetapkan, konsentrasi serum harus dimonitor sebanyak satu kali atau dua kali dalam setahun, kecuali apabila keadaan pasien memburuk, adanya penggunaan obat lain yang berinteraksi dengan teofilin, atau dideteksi terjadinya toksisitas pada pasien. Efek samping yang paling sering terjadi pada penggunaan teofilin yaitu berkaitan dengan sistem gastrointestinal, sistem kardiovaskular, dan berhubungan dengan sistem saraf pusat. Sedangkan yang termasuk efek samping ringan oleh penggunaan methylxanthine yaitu dyspepsia, nausea, muntah, diare, sakit kepala, pusing, dan takikardia. Toksisitas yang lebih serius yaitu aritmia dan kejang (Williams & Bourdet, 2014).

Secara ringkas, terapa farmakologi yang diberikan kepada pasien PPOK dilakukan berdasarkan tingkat keparahan penyakit. Berikut adalah tabel II.4 yang menyajikan terapi yang direkomendasikan untuk pasien

PPOK berdasarkan tingkat keparahan penyakit dengan sistem klasifikasi 4 tingkat.

Tabel II.4 Rekomendasi farmakoterapi berdasarkan klasifikasi kelompok PPOK (Williams & Bourdet, 2014)

K A R A K T E R I S T I K	I : Ringan	II : Sedang	III : Berat	IV : Sangat Berat
	<ul style="list-style-type: none"> • $FEV_1/FVC < 70\%$ • $FEV_1 \geq 80\%$ Dengan atau tanpa gejala	<ul style="list-style-type: none"> • $FEV_1/FVC < 70\%$ • $50\% < FEV_1 < 80\%$ Dengan atau tanpa gejala	<ul style="list-style-type: none"> • $FEV_1/FVC < 70\%$ • $30\% < FEV_1 < 50\%$ Dengan atau tanpa gejala	<ul style="list-style-type: none"> • $FEV_1/FVC < 70\%$ • $FEV_1 < 30\%$ atau $< 50\%$ dengan disertai gagal napas atau gagal jantung kanan
	Penghindaran faktor resiko; vaksinasi influenza vaksinasi pneumococcal			
	<i>Ditambah</i> bronkodilator kerja pendek apabila dibutuhkan			
	<i>Ditambah</i> terapi regular dengan satu atau lebih bronkodilator kerja lama			
	<i>Ditambah</i> rehabilitasi			
			<i>Ditambah</i> glukokortikoid inhalasi jika eksaserbasi berulang	
				<i>Ditambah</i> oksigen jangka panjang jika ada gagal napas kronik <i>Dipertimbangkan</i> untuk tindakan pembedahan

2.6.2. Kortikosteroid

Penggunaan kortikosteroid untuk PPOK masih diperdebatkan mengenai manfaat dan efek yang dihasilkan dalam penggunaannya untuk PPOK. Namun, yang dapat dipastikan adalah penggunaan kronik kortikosteroid secara sistemik harus dihindari sebisa mungkin (Williams & Bourdet, 2014).

Mekanisme antiinflamasi dari kortikosteroid pada kasus PPOK yaitu (a) dengan mengurangi permeabilitas kapiler untuk mengurangi mukus, (b) menghambat pelepasan enzim proteolitik dari leukosit, dan (c) menghambat prostaglandin. Saat ini, penggunaan kortikosteroid pada pasien PPOK meliputi (a) *short-term* sistemik digunakan untuk eksaserbasi akut dan (b) terapi secara inhalasi digunakan untuk kronik PPOK yang stabil. Pada pasien PPOK dengan nilai $FEV_1 < 60\%$, penggunaan kortikosteroid secara regular dapat memperbaiki gejala, fungsi paru, serta memperbaiki kualitas hidup pasien dan mengurangi frekuensi eksaserbasi (Williams & Bourdet, 2014).

Kortikosteroid inhalasi disarankan penggunaannya untuk meminimalkan efek sistemik. *Inhaled corticosteroid* (ICS) telah diketahui dapat memperbaiki gejala, fungsi paru, dan kualitas hidup serta mengurangi frekuensi eksaserbasi terutama pada pasien dengan nilai prediksi FEV_1 kurang dari 60%. Peningkatan nilai FEV_1 yang dapat dicapai dengan penggunaan ICS (50 sampai 100 ml) tergolong lebih kecil dibandingkan dengan menggunakan bronkodilator. Sedangkan pengurangan terjadinya eksaserbasi oleh penggunaan ICS lebih signifikan dibandingkan dengan penggunaan long-acting β -agonis (LABA) yaitu sekitar 20% sampai 25%. ICS diketahui relatif lebih aman dibandingkan dengan kortikosteroid sistemik, efek samping yang sering muncul karena

penggunaan ICS adalah oral candidiasis dan *dysphonia*, namun dapat diatasi dengan menjaga kebersihan alat dapat dengan membilas mulut atau berkumur terlebih dahulu. Penurunan densitas tulang juga dilaporkan setelah penggunaan triamsinolon dalam jangka waktu yang lama, namun studi yang lain menunjukkan bahwa penggunaan budesonid dan flutikason tidak menimbulkan efek samping tersebut (Han & Lazarus, 2016). Kortikosteroid inhalasi berkaitan dengan resiko terserangnya pneumonia pada pasien PPOK, serta *withdrawal* dari terapi inhalasi kortikosteroid dapat memicu eksaserbasi pada beberapa pasien (GOLD, 2015).

Saat ini rekomendasi penggunaan kortikosteroid inhalasi atau ICS adalah untuk pasien PPOK dengan resiko eksaserbasi yang tinggi (kelompok C dan D) yang tidak dikontrol dengan bronkodilator inhalasi. Penggunaan ICS diharapkan mampu mencegah atau memperlambat penurunan FEV₁, meredakan gejala, mengurangi perburukan eksaserbasi, dan memperbaiki kualitas hidup (Williams & Bourdet, 2014).

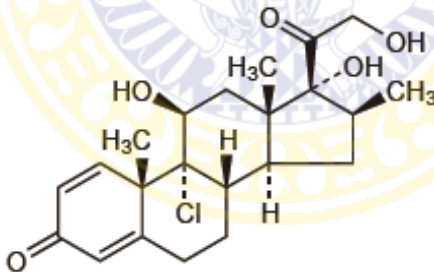
Penggunaan glukokortikoid inhalasi lebih dipilih untuk mencegah efek samping sistemik. Beclomethason, budesonida, flunisonida, fluticason, mometason, dan triamsinolon adalah contoh dari glukokortikoid inhalasi. Beclomethason dengan dosis harian empat hisapan (400 mcg/dL) dua kali sehari ekuivalen dengan 10-15 mg prednisone oral. Jika pasien memerlukan pengobatan prednisone dan diberikan inhalasi dengan dosis standar, dosis yang lebih tinggi lebih efektif yaitu dengan flutikason inhalasi dosis sampai 2000 mcg/dL (Boushey, 2007).

Dosis yang sering digunakan untuk terapi PPOK berkisar pada dosis sedang sampai dosis tinggi. Efek samping yang sering timbul dari penggunaan ICS yaitu suara parau, sakit tenggorokan, oral candidiasis,

dan kulit memar atau kemerahan. Sedangkan efek samping yang lebih berat yaitu supresi adrenal, osteoporosis, dan katarak dilaporkan terjadi pada penggunaan kortikosteroid secara sistemik. Oleh karena itu diperlukan monitoring yang ketat terhadap pasien yang mendapat terapi kortikosteroid dosis tinggi dalam jangka waktu yang lama (Williams & Bourdet, 2014).

Kortikosteroid sistemik jarang digunakan, biasanya digunakan untuk terapi PPOK dengan eksaserbasi. Pada pasien dengan penyakit yang stabil, bahkan saat memburuk, resiko efek samping dari penggunaan kortikosteroid sistemik lebih besar daripada manfaat yang diberikan. Penggunaan kronis kortikosteroid sistemik dapat meningkatkan resiko kematian. Apabila diperlukan kortikosteroid sistemik, maka harus digunakan dosis yang paling rendah (Han & Lazarus, 2016). Berikut ini contoh kortikosteroid yang digunakan pada PPOK.

Beclomethasone



Gambar 2.3 Struktur Kimia Beclomethasone (Sweetman, 2009)

Gambar 2.3 menunjukkan struktur kimia beclomethasone. Beclomethasone memiliki aktivitas antiinflamasi dan immunosupresan seperti kortikosteroid pada umumnya dengan menghambat pelepasan berbagai sitokin, dan banyak digunakan secara klinik. Supresi adrenal dapat terjadi pada pasien yang diterapi dengan beclomethasone dosis

tinggi dan dalam jangka waktu yang lama. Namun, hal ini tidak terjadi pada pasien yang diterapi dengan dosis harian kurang dari 1,5 mg (Sweetman, 2009). Beclomethasone memiliki aktivitas antiradang karena adanya substituen Cl pada atom C nomor 9 dan gugus metil (CH_3) pada atom C nomor 16. Pada umumnya adanya substitusi Cl pada posisi 9α dapat meningkatkan aktivitas mineralokortikoid (Siswandono & Soekardjo, 2008).

- Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Secara umum, beclomethasone diabsorbsi di dalam traktus gastrointestinal. Untuk penggunaan lokal seperti topikal maupun inhalasi, beclomethasone juga diabsorbsi dengan baik dan akan didistribusikan ke jaringan secara cepat. Metabolisme beclomethasone terjadi di liver dan juga di beberapa jaringan lain seperti gastrointestinal dan paru-paru. Jumlah yang diekskresikan lewat urin sangat sedikit, sedangkan yang paling utama diekskresikan melalui feses (Sweetman, 2009).

- Dosis dan Bentuk Sediaan

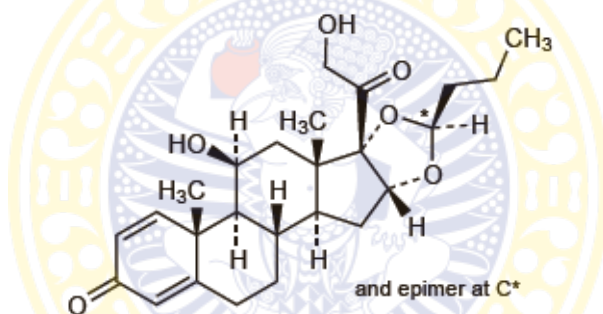
Beclomethasone dipropionate memiliki aktivitas seperti glukokortikoid pada umumnya, diketahui digunakan secara topikal dan dapat memberi pengaruh pada paru-paru tanpa memberi efek sistemik. Pada umumnya digunakan secara inhalasi, dalam bentuk aerosol MDI sebagai profilaksis asma. Penggunaan dosis di United Kingdom untuk penggunaan secara aerosol konvensional yaitu 400 mcg perhari yang dalam dosis terbagi 2 sampai 4 dosis sebagai dosis pen jagaan. Jika diperlukan, 600 sampai 800 mcg dosis dapat digunakan secara inhalasi perhari tergantung dari respon pasien (Sweetman, 2009).

- Efek samping

Efek samping yang diketahui oleh karena penggunaan beclomethasone yaitu terjadinya supresi adrenal, candidiasis, penurunan

densitas tulang hingga osteoporosis, pulmonary eosinophilia, hingga terjadinya hipersensitivitas. Selain itu, beclomethasone yang merupakan glukokortikoid dapat memnimbulkan efek samping seperti penggunaan kortikosteroid lainnya yaitu Gangguan perbaikan jaringan dan gangguan fungsi imun dapat memicu terhambatnya pengobatan luka, dan meningkatkan resiko terserang infeksi. Peningkatan kemungkinan terjangkitnya infeksi, seperti septisemia, tuberculosis, infeksi jamur, infeksi virus telah dilaporkan terjadi pasien yang memperoleh terapi kortikosteroid (Sweetman, 2009).

Budesonid



Gambar 2.4 Struktur Kimia Budesonid (Sweetman, 2009)

Budesonid memiliki aktivitas antiinflamasi dan immunosupresan seperti kortikosteroid pada umumnya dengan menghambat pelepasan berbagai sitokin, dan banyak digunakan secara klinik. Struktur kimia budesonid dapat dilihat pada Gambar 2.3 di atas. Dosis tinggi budesonid secara inhalasi berkaitan dengan efek supresi adrenal. Absorpsi secara sistemik dapat diperoleh dengan penggunaan melalui nasal, terutama setelah penggunaan dosis tinggi dan dalam jangka panjang. Dosis oral budesonid harus dikurangi dalam pemakaiannya untuk pasien dengan gangguan hepar (Sweetman, 2009).

- Interaksi Obat

Interaksi budesonid dengan obat-obatan lain menyerupai interaksi obat golongan kortikosteroid secara umum yaitu terjadinya gangguan perbaikan jaringan dan gangguan fungsi imun dapat memicu terhambatnya pengobatan luka, dan meningkatkan resiko terserang infeksi. Peningkatan kemungkinan terjangkitnya infeksi, seperti septisemia, tuberculosis, infeksi jamur, infeksi virus telah dilaporkan terjadi pasien yang memperoleh terapi kortikosteroid (Sweetman, 2009).

- Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Farmakokinetik Budesonid memiliki aktivitas seperti glukokortikoid pada umumnya. Secara umum, budesonid diabsorpsi di dalam traktus gastrointestinal. Untuk penggunaan lokal seperti topikal maupun inhalasi, budesonid juga diabsorpsi dengan baik dan akan didistribusikan ke jaringan secara cepat. Budesonid diabsorpsi secara cepat dan hampir dalam jumlah yang utuh bila digunakan secara oral. Namun, availabilitasnya dalam sirkulasi sistemik sangat kecil yaitu hanya sekitar 10% dikarenakan adanya metabolisme lintas pertama di liver. Kebanyakan kortikosteroid di dalam sirkulasi secara ekstensif berikatan dengan protein plasma, yaitu terutama dengan globulin dan sedikit dengan albumin. Ikatan budesonid-globulin merupakan ikatan yang memiliki afinitas yang tinggi namun berkapasitas rendah. Sedangkan ikatan dengan albumin merupakan ikatan yang rendah afinitasnya namun tinggi kapasitasnya. Budesonid diketahui memiliki waktu paruh selama 2 sampai 4 jam (Sweetman, 2009).

- Dosis dan Bentuk Sediaan

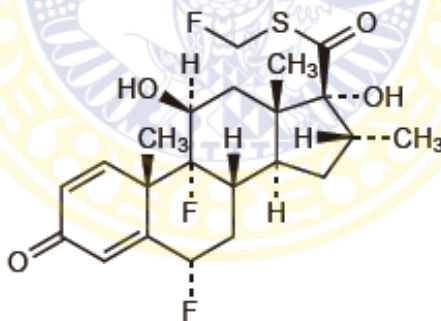
Dosis budesonid yaitu 400 mcg perhari yang dibagi menjadi 2 dosis dalam bentuk aerosol MDI, untuk penyakit yang lebih parah dosis dapat ditingkatkan sampai 1,6 mg sampai 2 mg perhari. Dosis penjaan

disarankan sebesar kurang dari 400 mcg perhari tetapi tidak kurang dari 200 mcg perhari (Sweetman, 2009).

- Efek Samping

Efek samping yang dilaporkan oleh karena penggunaan budesonid yaitu terjadinya penurunan densitas tulang hingga osteoporosis, efek psikotik, dan terjadinya hipersensitivitas. Selain itu, budesonid yang merupakan glukokortikoid dapat menimbulkan efek samping seperti penggunaan kortikosteroid lainnya yaitu gangguan perbaikan jaringan dan gangguan fungsi imun dapat memicu terhambatnya pengobatan luka, dan meningkatkan resiko terserang infeksi. Peningkatan kemungkinan terjangkitnya infeksi, seperti septisemia, tuberculosis, infeksi jamur, infeksi virus telah dilaporkan terjadi pasien yang memperoleh terapi kortikosteroid (Sweetman, 2009).

Fluticasone



Gambar 2.5 Struktur Kimia Fluticasone (Sweetman, 2009)

Fluticasone banyak digunakan karena aktivitasnya sebagai antiinflamasi dan immunosupresan. Secara umum aktivitasnya mirip dengan kortikosteroid yang lain. Efek antiinflamasi fluticasone disebabkan karena adanya pemasukan substituen 9 α -F yang dapat meningkatkan aktivitas glukokortikoid. Hal tersebut dikarenakan adanya

gugus yang bersifat penarik elektron tersebut dapat menimbulkan efek induksi pada gugus 11β -OH sehingga senyawa menjadi lebih asam dan kemampuan interaksi obat-reseptor, yang melibatkan ikatan hidrogen, menjadi lebih baik; serta dapat melindungi gugus 11β -OH dari proses oksidasi metabolik (Siswandono & Soekardjo, 2008).

- Efek Samping

Reaksi hipersensitivitas dapat terjadi pada penggunaan fluticasone sebagai antiinflamasi. Di samping itu juga dilaporkan efek samping lain yang jarang terjadi pada penggunaan fluticasone yaitu kondisi eosinofilik dan sindrom Churg-Strauss yang terumata muncul setelah penggunaan fluticasone secara oral. Meskipun data menunjukkan bahwa penggunaan fluticasone secara inhalasi memiliki efek sistemik yang sangat kecil pada dosis terapeutik, namun suatu studi menunjukkan bahwa penggunaan fluticasone propionate dalam dosis tunggal 250, 500 dan 1000 mcg secara inhalasi dapat mengakibatkan produksi plasma kortisol yang menurun, dan menimbulkan efek penekanan pada *hypothalamic-pituitary-adrenal-axis* (Sweetman, 2009).

- Farmakokinetik dan Farmakodinamik

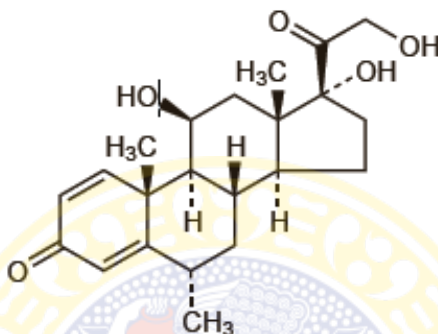
Fluticasone propionate diabsorpsi dalam jumlah sedikit dari traktus gastrointestinal dikarenakan mengalami metabolisme lintas pertama. Bioavailabilitas fluticasone secara oral diketahui hanya sekitar 1%. Sedangkan interaksi fluticasone dengan obat-obatan lain secara umum sama dengan kortikosteroid yang lain (Sweetman, 2009).

- Dosis dan Bentuk Sediaan

Untuk terapi PPOK, fluticasone dapat digunakan dalam bentuk serbuk atau aerosol inhalasi yang diberikan dengan dosis 500 mcg sebanyak dua kali sehari. Biasanya fluticasone digunakan dalam bentuk

kombinasi dengan salmeterol untuk mengurangi eksaserbasi (Sweetman, 2009).

Metil prednisolon



Gambar 2.6 Struktur Kimia Metil prednisolon (Sweetman, 2009)

Gambar 2.5 menunjukkan struktur kimia metil prednisolon. Metil prednisolon banyak digunakan di bidang klinis karena aktivitasnya yaitu sebagai antiinflamasi. Namun, di samping efek antiinflamasinya, metil prednisolon juga memiliki efek penekan sistem imun, seperti halnya kortikosteroid lainnya (Sweetman, 2009).

Penggunaan metil prednisolon secara injeksi intravena dalam dosis besar dapat menyebabkan gagal kardiovaskular. Metil prednisolon lebih tidak disukai bila dibandingkan dengan prednisolon karena menyebabkan retensi sodium dan air. Interaksi metil prednisolon dengan obat-obatan lain menyerupai interaksi obat golongan kortikosteroid secara umum yaitu terjadinya gangguan perbaikan jaringan dan gangguan fungsi imun dapat memicu terhambatnya pengobatan luka, dan meningkatkan resiko terserang infeksi. Peningkatan kemungkinan terjangkitnya infeksi, seperti sepsisemia, tuberculosis, infeksi jamur, infeksi virus telah

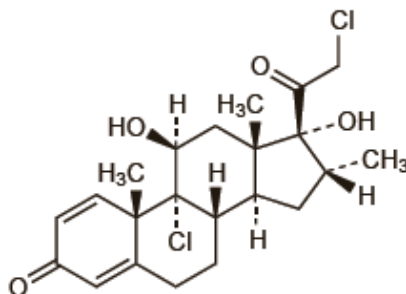
dilaporkan terjadi pasien yang memperoleh terapi kortikosteroid (Sweetman, 2009).

- Farmakokinetik dan Farmakodinamik

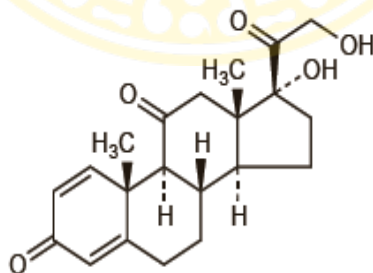
Secara normal, metil prednisolon didistribusikan ke jaringan tubuh dengan cepat setelah penggunaan peroral. Waktu paruh metil prednisolon yaitu 3,5 jam atau lebih. Sedangkan waktu paruh metil prednisolon di dalam jaringan lebih lama yaitu berkisar selama 18 sampai 36 jam (Sweetman, 2009).

- Dosis dan Bentuk Sediaan

Metil prednisolon memiliki aktivitas yang secara general sama dengan kortikosteroid lainnya. Dosis 4 mg metil prednisolon sebagai agen antiinflamasi setara dengan 5 mg dosis prednisolone. Apabila digunakan secara oral, metil prednisolon biasanya diberikan dalam rentang dosis inisial 4 sampai 48 mg perhari, tetapi untuk penyakit akut yang berat dosis metil prednisolon dapat ditingkatkan sampai 100 mg sehari. Sedangkan untuk penggunaan parenteral dalam kondisi intensif atau darurat, metil prednisolon sodium suksinat dapat diberikan dengan rute intramuscular atau intravena dengan rentang dosis yang setara dengan 10 sampai 500 mg dosis metil prednisolon (metil prednisolon sodium suksinat 53 mg setara dengan metil prednisolon 40 mg) (Sweetman, 2009).

Mometasone**Gambar 2.7** Struktur Kimia Mometasone (Sweetman, 2009)

Pengaturan dosis mometasone belum jelas dan dapat berbeda-beda pada masing-masing negara. United Kingdom mengizinkan produk dengan inisial dosis 400 mcg secara inhalasi satu kali sehari pada malam hari untuk penyakit ringan sampai sedang. Dosis pen jagaan yaitu 200 mcg satu atau dua kali sehari. Untuk penyakit yang lebih berat, dosis dapat ditingkatkan menjadi 400 mcg dua kali sehari dan dititrasi sampai dosis efektif terendah apabila gejala sudah terkontrol (Sweetman, 2009).

Prednisone**Gambar 2.8** Struktur Kimia Prednisone (Sweetman, 2009)

Prednisone merupakan kortikosteroid inert yang secara biologis diubah menjadi glukokortikoid kortikosteroid prednisolone di liver. Prednisone memiliki hubungan kimia yang sama dengan prednisolone. Konversi prednisone menjadi prednisolone telah dilaporkan terganggu prosesnya pada penyakit liver kronik (Sweetman, 2009).

- Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Prednisolone dan prednisone keduanya diabsorpsi di saluran cerna, namun prednisolone terdapat dalam bentuk yang telah termetabolisme sedangkan prednisone harus dikonversikan terlebih dahulu menjadi prednisolone. Secara umum, proses konversi tersebut berlangsung cepat sehingga hampir tidak terdapat perbedaan farmakokinetik antara keduanya. (Sweetman, 2009).

Konsentrasi tertinggi prednisolone sekitar 1 sampai 2 jam setelah pemakaian secara oral, dengan waktu paruh 2 sampai 4 jam. Proses absorpsi prednisolone dipengaruhi oleh adanya makanan di dalam saluran cerna. Secara ekstensif prednisolone berikatan dengan protein plasma, meskipun lebih sedikit daripada hidrokortison (kortisol). Volume distribusi dan klirens prednisolone dilaporkan meningkat dari dosis rendah sampai dosis sedang. Pada dosis sangat tinggi, klirens berubah menjadi tersaturasi. Prednisolone diekskresikan melalui urin dalam bentuk metabolit terkonjugasi, dengan bentuk prednisolone yang tidak berubah dalam proporsi cukup besar (Sweetman, 2009).

- Dosis

Apabila digunakan secara oral, prednisolone digunakan dalam dosis 2,5 sampai 60 mg perhari dalam dosis terbagi, dosis tunggal setelah sarapan atau makan pagi, atau digunakan sebagai dosis ganda sebagai pengganti. Dosis pengganti pada waktu dini hari akan mengakibatkan penekanan yang kurang pada hypothalamic-pituitary axis, tetapi dosis

tersebut tidak adekuat sebagai dosis control. Untuk penggunaan secara parenteral, bentuk yang digunakan biasanya adalah bentuk ester sodium fosfat. Rute pemberian yang digunakan yaitu injeksi intravena atau infuse atau injeksi intramuskular (Sweetman, 2009).

- **Interaksi Obat**

Interaksi prednisone dengan obat-obatan lain menyerupai interaksi obat golongan kortikosteroid secara umum yaitu terjadinya gangguan perbaikan jaringan dan gangguan fungsi imun dapat memicu terhambatnya pengobatan luka, dan meningkatkan resiko terserang infeksi. Peningkatan kemungkinan terjangkitnya infeksi, seperti septisemia, tuberculosis, infeksi jamur, infeksi virus telah dilaporkan terjadi pasien yang memperoleh terapi kortikosteroid (Sweetman, 2009).

2.6.3. Penghambat Phosphodiesterase-4

Phosphodiesterase4 (PDE4) merupakan enzim fosfodiesterase utama yang dapat ditemukan pada sel otot polos saluran napas dan sel inflamasi, dimana enzim tersebut bertanggung jawab untuk mendegradasi cAMP. Hambatan pada PDE4 akan menghasilkan efek relaksasi otot polos saluran napas dan menurunkan aktivitas dari sel inflamasi serta mediator seperti $\text{TNF-}\alpha$ dan IL-8. Salah satu penghambat PDE4 yaitu roflumilast, yang diterima sejak Februari 2011 untuk mengurangi resiko eksaserbasi pada pasien dengan PPOK yang berat. Ketika digunakan sebagai monoterapi atau terapi tunggal ataupun digunakan sebagai tambahan dalam terapi dengan bronkodilator inhalasi, obat ini dapat meningkatkan FEV_1 walaupun tidak signifikan dan dapat menurunkan terjadinya eksaserbasi sampai sekitar 15%. Pasien PPOK kelas 3 tidak

dianjurkan menggunakan roflumilast bersamaan dengan ICS (Williams & Bourdet, 2014).

Dosis roflumlast yaitu 500 mcg peroral satu hari sekali. Efek samping utama meliputi penurunan berat badan dan neuropsikiatrik yaitu pikiran ingin bunuh diri, insomnia, gelisah, dan yang lebih buruk adalah depresi (Williams & Bourdet, 2014).

2.6.4. Terapi Penggantian α_1 -antitripsin (AAT)

Pada pasien yang mengalami defisiensi AAT berhubungan emfisema, terapi yang diberikan difokuskan untuk mengurangi faktor resiko seperti merokok, terapi simptomatik dengan bronkodilator, dan sebagai tambahan yaitu dengan penggantian AAT. Berdasarkan hubungan antara konsentrasi serum AAT dengan resiko perkembangan emfisema, penambahan AAT bertujuan untuk menjaga konsentrasi serum tetap berada di atas threshold yang aman sepanjang interval dosis. Regimen dosis yang direkomendasikan untuk AAT adalah 60 mg/kg yang diberikan secara intravena sebanyak satu kali dalam seminggu dengan kecepatan 0,08 ml/kg/menit, disesuaikan dengan toleransi pasien. Produk yang tersedia yaitu Prolastin-C (Talecris), Aralast-NP (Baxter), Zemaira (CSL Behring), dan Glassia (Kamata). Sedangkan efek samping yang pernah dilaporkan adalah sakit kepala, pusing, mual, dispnea, dan demam (Williams & Bourdet, 2014).

GOLD merekomendasikan obat-obatan untuk pasien PPOK yang dirangkum pada Tabel II.5 tentang obat-obatan yang digunakan untuk pasien PPOK berikut.

Tabel II.5 Obat-obatan yang umum digunakan untuk PPOK
(GOLD, 2015)

Obat	Inhaler (mcg)	Larutan untuk nebulizer (mg/ml)	Oral	Vial untuk injeksi (mg)	Duration of Action (jam)
β-2 Agonis					
<i>Short Acting</i>					
Fenoterol	100-200 (MDI)	1	0.05% (Sirup)		4-6
Levalbuterol	45-90 (MDI)	0.21, 0.42			6-8
Salbutamol (albuterol)	100, 200 (MDI & DPI)	5	5 mg (Pil), 0.024% (Sirup)	0.1, 0.5	4-6
Terbutaline	400, 500 (DPI)		2.5, 5 mg (Pil)		4-6
<i>Long-Acting</i>					
Arformoterol		0.0075			12
Formoterol	4.5-12 (MDI & DPI)	0.01			12
Indacaterol	75-300 (DPI)				24
Salmeterol	25-50 (MDI & DPI)				12
Tulobuterol			2 mg (trans dermal)		24

Obat	Inhaler (mcg)	Larutan untuk nebulizer (mg/ml)	Oral	Vial untuk injeksi (mg)	Duration of Action (jam)
Antikolinergik					
<i>Short-Acting</i>					
Ipratropium bromida	20,40 (MDI)	0.25-0.5			6-8
Oxitropium bromida	100 (MDI)	1.5			7-9
<i>Long-Acting</i>					
Acclidinium bromida	322 (DPI)				12
Glycopyrronium bromida	44 (DPI)				24
Tiotropium	18 (DPI), 5 (SMI)				24
Umeclidium	62.5 (DPI)				24
<i>Combination short-acting β2-agonist plus anticholinergic in one inhaler</i>					
Fenoterol/ Ipratropium	200/80 (MDI)	1.25/0.5			6-8
Salbutamol/ Ipratropium	100/20 (SMI)				6-8
<i>Combination long-acting β2-agonist plus anticholinergic in one inhaler</i>					
Formoterol/ aclidium	12/340 (DPI)				12
Indacatero/Gly copyrronium	85/43 (DPI)				24

Obat	Inhaler (mcg)	Larutan untuk nebulizer (mg/ml)	Oral	Vial untuk injeksi (mg)	Duration of Action (jam)
Vilanterol/ umeclidium	25/62.5 (DPI)				24
Methylxanthine					
Aminofilin			200-600 mg (Pil)	240	Variable, up to 24
Teofilin (SR)			100-600 (Pil)		Variable, up to 24
<i>Inhaled corticosteroids</i>					
	50-400				
Beclomethason	(MDI & DPI)	0.2-0.4			
Budesonid	100, 200, 400 (DPI)	0.20, 0.25, 0.5			
	50-500				
Fluticasone	(MDI & DPI)				
<i>Combination long-acting β2-agonist plus corticosteroids in one inhaler</i>					
Formoterol/ beclomethasone	6/100 (MDI)				
	4.5/160				
Formoterol/ budesonid	(MDI) 9/320 (DPI)				
	10/200,				
Formeterol/ mometasone	10/400 (MDI)				

Obat	Inhaler (mcg)	Larutan untuk nebulizer (mg/ml)	Oral	Vial untuk injeksi (mg)	Duration of Action (jam)
Salmeterol/ fluticasone	50/100, 250, 500 (DPI)				
Vilanterol/ Fluticasone furoate	25/100 (DPI)				
<i>Systemic corticosteroids</i>					
Prednisone			5-60 mg (Pil)		
Methyl prednisolone			4, 8, 16 mg (Pil)		
<i>Phosphodiesterase-4 inhibitors</i>					
Roflumilast			500 mcg (Pil)		24

*MDI : *Metered dose inhaler* ;

*DPI : *Dry powder inhaler*;

*SMI : *Soft mist inhaler*

BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL

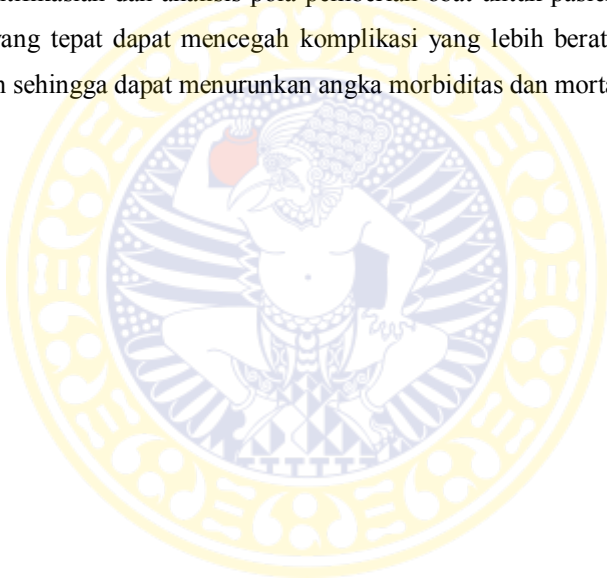
3.1. Uraian Kerangka Konseptual

Faktor resiko penyebab PPOK dapat dibedakan menjadi faktor inang dan faktor lingkungan. Faktor inang merupakan faktor yang tidak dapat dimodifikasi atau dirubah, contohnya adalah faktor genetik (defisiensi $\alpha 1$ -antitripsin). Sedangkan faktor lingkungan, misalnya lingkungan penuh asap rokok, merupakan faktor yang dapat dimodifikasi artinya jika faktor resiko tersebut dihindari maka dapat menurunkan resiko terserang PPOK. Asap tembakau dan partikel berbahaya lainnya yang dihirup oleh seseorang akan menstimulasi aktivasi sel inflamasi dengan memicu lepasnya mediator inflamasi seperti TNF- α , interleukin (IL-8), dan leukotrien (LT) B₄. Selanjutnya, proses inflamasi yang berlangsung dalam jangka waktu lama dapat terjadi tidak hanya pada jalan udara tetapi juga pada pembuluh darah vaskular paru dan menyebabkan parenkim paru (Williams & Bourdet, 2014). Respon inflamasi yang terjadi pada pasien PPOK juga mengakibatkan peningkatan jumlah makrofag pada jalan udara (Hogg *et al.*, 2004), makrofag tersebut memiliki peran dalam proses inflamasi yang terjadi, misalnya dengan mensekresi chemokine C-X-C motif ligand (CXCL) 8 yaitu suatu neutrofil chemoattractant poten (Kaur & Singh, 2013) yang jumlahnya meningkat pada pasien PPOK. Selanjutnya dapat terjadi kerusakan sel jaringan paru apabila proses inflamasi tidak ditangani dengan baik. Apabila obstruksi paru terjadi secara ireversibel dan berlangsung lama maka akan terjadi PPOK.

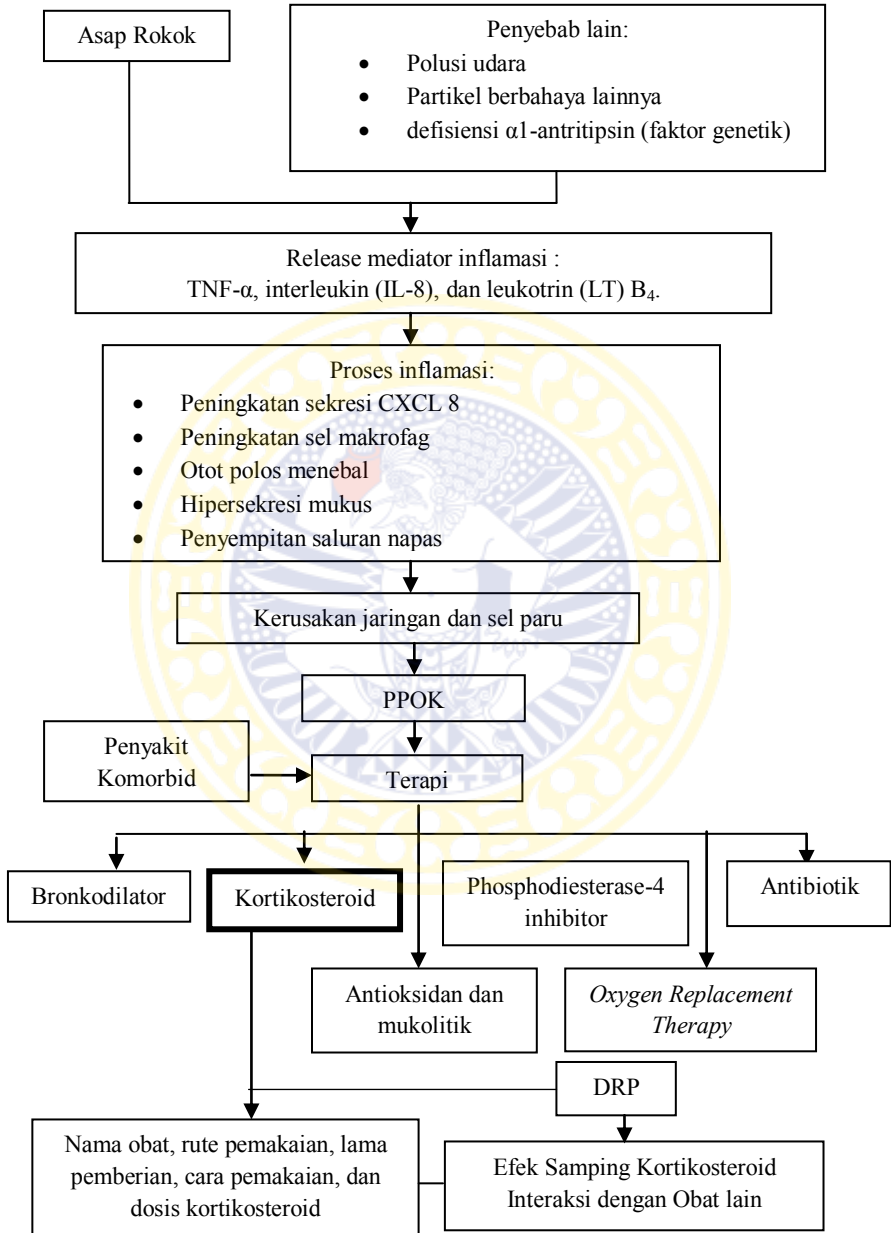
Penatalaksanaan terapi untuk PPOK yaitu dengan menggunakan bronkodilator (antikolinergik, β_2 agonis, dan metilsantin), kortikosteroid

dan antibiotik. Selain itu, apabila muncul komorbid maka terdapat terapi tambahan untuk komorbid. *Drug Related Problems* (DRP) dapat terjadi dikarenakan digunakan lebih dari satu macam obat pada pasien PPOK secara bersama-sama. Peluang terjadinya DRP baik antar obat dalam terapi PPOK maupun antara obat untuk PPOK dengan obat yang diberikan untuk komorbid. Maka dari itu,

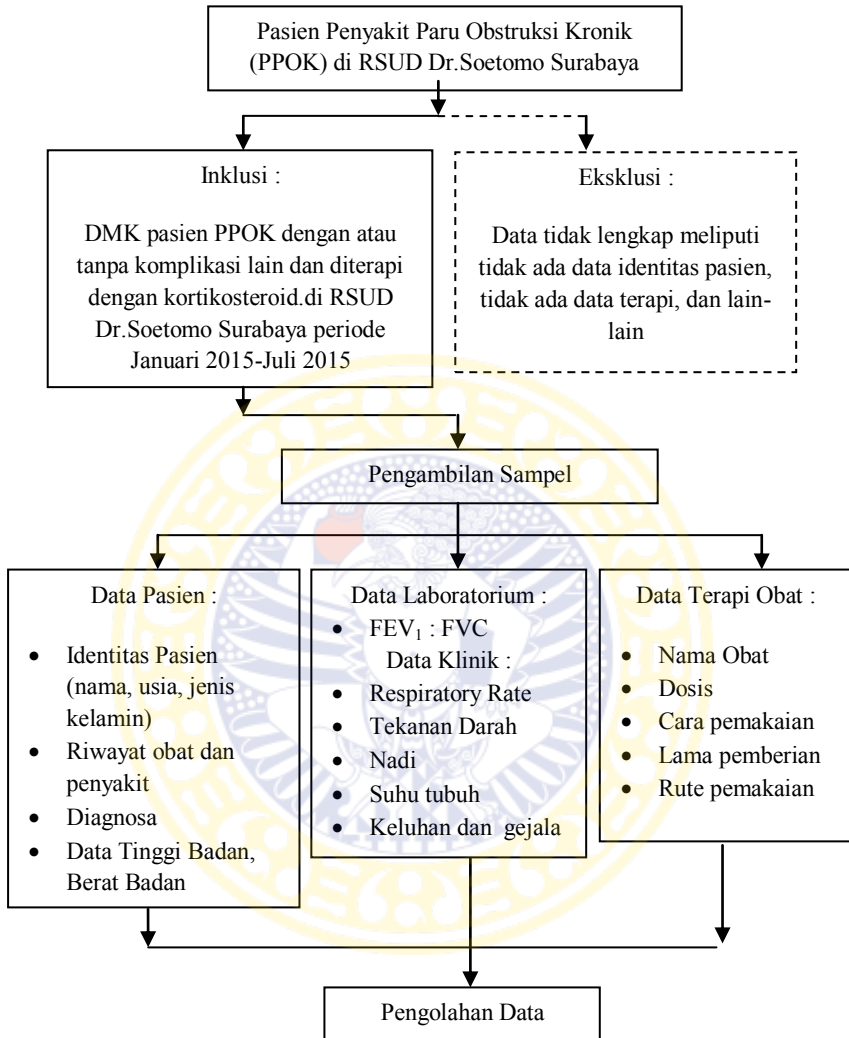
diperlukan adanya *Drug Utilization Study* (DUS) agar memudahkan pengidentifikasian dan analisis pola pemberian obat untuk pasien PPOK. Terapi yang tepat dapat mencegah komplikasi yang lebih berat ataupun kematian sehingga dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas.



3.2. Skema Kerangka Konseptual



Gambar 3.1 Kerangka Konseptual

**Gambar 3.2** Kerangka Operasional

BAB IV

METODOLOGI PENELITIAN

4.1. Rancangan Penelitian

Penelitian dilakukan dengan metode penelitian observasional-deskriptif retrospektif dengan cara pengumpulan, analisis, dan interpretasi data. Penelitian dilakukan dengan menganalisis data medik kesehatan (DMK) pengguna kortikosteroid pada pasien Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK) pada data kasus yang telah terjadi sehingga disebut retrospektif. Analisis dilakukan secara deskriptif untuk memberikan gambaran secara lengkap dan sistematis mengenai studi penggunaan kortikosteroid pada pasien Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK). Dalam penelitian ini, peneliti tidak melakukan intervensi dan atau perlakuan apapun terhadap penderita (observasional).

4.2. Populasi dan Sampel

4.2.1. Populasi

Populasi pada penelitian ini merupakan Data Medik Kesehatan (DMK) seluruh pasien yang menderita Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK) yang mendapat terapi kortikosteroid serta dirawat di Departemen Pulmonologi RSUD Dr. Soetomo pada periode Januari 2015 – Desember 2015.

4.2.2. Sampel

Sampel meliputi data medik pasien yang telah didiagnosa menderita Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK) yang memenuhi kriteria inklusi yaitu mendapatkan terapi kortikosteroid serta dirawat di Departemen Pulmonologi RSUD Dr. Soetomo pada periode Januari 2015 – Desember 2015.

4.2.3. Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi meliputi :

1. DMK Pasien PPOK rawat jalan di Departemen Pulmonologi RSUD Dr.Soetomo Surabaya pada periode Januari-Desember 2015.
2. DMK pasien dengan diagnosa Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK) dengan atau tanpa komplikasi lain dan diterapi dengan kortikosteroid.

4.2.4. Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi meliputi :

Data tidak lengkap meliputi tidak ada data identitas pasien, tidak ada data terapi, tidak ada data FEV₁, FEV₁/FVC dan lain-lain.

4.2.5. Teknik Sampling

Sampling dilakukan dengan metode *limited time sampling* dari sampel yang merupakan unit populasi termasuk dalam kriteria inklusi.

4.3. Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian yang digunakan meliputi lembar pengumpulan data, dan tabel induk.

4.4. Tempat dan Waktu Penelitian

Lokasi : ICT atau Instalasi Teknologi Komunikasi & Informasi RSUD Dr. Soetomo

Waktu : Maret 2016 –Juli 2016

4.5. Definisi Operasional

4.5.1. Pasien

Pasien dengan diagnosa Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK) berdasarkan hasil pemeriksaan fisik dan laboratorium. Pasien yang diteliti merupakan pasien Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK) tanpa atau

dengan komplikasi lain dengan pemberian terapi kortikosteroid serta dirawat di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

4.5.2. Data Klinik

Data yang sehubungan dengan tanda klinik meliputi pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium pasien.

4.5.3. Data Demografi

Data pasien meliputi jenis kelamin, usia, faktor resiko, dan status pembiayaan.

4.5.4. Durasi Penggunaan

Kurun waktu pemberian terapi kortikosteroid pada pasien Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK).

4.5.5. Rute Pemberian

Rute pemberian terapi kortikosteroid pada pasien Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK).

4.5.6. Efek Samping Obat

Respon dari suatu obat yang tidak diharapkan dan kadang berbahaya serta terjadi pada dosis lazim yang digunakan pasien untuk tujuan profilaksis, diagnosis, maupun terapi.

4.5.7. Interaksi Obat

Modifikasi efek obat akibat penggunaan dengan obat lain yang diberikan pada awal atau bersamaan, atau bila dua atau lebih obat berinteraksi sedemikian rupa sehingga mengubah keefektifannya.

4.6. Metode Pengumpulan Data

Pengumpulan data dilakukan dengan tahapan sebagai berikut :

1. Pengumpulan sampel penelitian berupa DMK yang memenuhi kriteria.
2. Pencatatan data riwayat penderita berdasarkan DMK yang meliputi usia, jenis kelamin, diagnosis, riwayat penyakit,

riwayat penggunaan obat, data klinis (pemeriksaan fisik dan data laboratorium), pemberian terapi kortikosteroid (dosis, rute pemakaian, lama pemakaian).

3. Data yang diperoleh dari DMK dikumpulkan secara sistematis.

4.7. Analisa Data

Pengolahan data dilakukan untuk mengetahui :

1. Data mengenai pola penggunaan terapi kortikosteroid pada pasien Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK) disajikan dalam bentuk tabel, persentase, dan diagram.
2. Identifikasi mengenai frekuensi pemberian, rute pemberian, dosis, interaksi, serta efek samping obat pada pasien yang mendapat terapi kortikosteroid pada pasien Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK).
3. Identifikasi kemungkinan permasalahan yang timbul akibat pemakaian kortikosteroid.

BAB V

HASIL PENELITIAN

Studi penggunaan kortikosteroid pada pasien penyakit paru obstruksi kronis (PPOK) dilakukan secara retrospektif selama rentang waktu Maret-Juli 2016 dengan melakukan penelitian terhadap DMK pasien PPOK yang menjalani rawat jalan di Poli Paru RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada periode Januari-Desember 2015 dan telah dinyatakan laik etik dengan Surat Laik Etik yang terlampir pada Lampiran 1.

Menurut data medis kesehatan pasien PPOK rawat jalan di ruang ICT diketahui bahwa pasien yang berobat karena PPOK sepanjang tahun 2015 sebanyak 244 pasien. Namun dari jumlah tersebut sebanyak 212 pasien termasuk kriteria eksklusi karena tidak mendapatkan terapi kortikosteroid, maupun data tidak lengkap yang meliputi tidak ada data hasil pengukuran spirometri, tidak ada data terapi obat, data terapi obat tidak lengkap, sedangkan yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 32 pasien.

5.1. Demografi Pasien

5.1.1. Distribusi Jenis Kelamin Pasien PPOK

Gambar 5.1 menunjukkan distribusi jenis kelamin pasien Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK) yang diteliti dari 32 pasien dengan rincian 31 pasien (96,9%) laki-laki dan 1 pasien wanita (3,1%).



Gambar 5.1 Distribusi Jenis Kelamin Pasien PPOK

5.1.2. Sebaran Usia Pasien PPOK

Tabel V.1 menunjukkan sebaran usia pasien PPOK dengan pembagian rentang usia mengikuti pembagian dari *National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion*. Dari data pada tabel V.1 tersebut menunjukkan bahwa prevalensi tertinggi PPOK terjadi pada pasien berusia antara 55-64 tahun yang mencapai 56,2% dari keseluruhan sampel.

Tabel V.1 Sebaran Usia Pasien PPOK

Usia (Tahun)	Jumlah Pasien	Persentase (%)
18-44	1	3,1
45-54	1	3,1
55-64	18	56,2
65-74	6	18,8
≥75	6	18,8
Jumlah	32	100

5.2. Tingkat Keparahan PPOK

Obstruksi paru pada pasien PPOK ditentukan oleh nilai FEV_1/FVC (%) yang diperoleh dari hasil tes faal paru dengan menggunakan alat spirometer. Menurut GOLD obstruksi terjadi apabila $FEV_1/FVC < 70\%$. Tabel V.2 menunjukkan klasifikasi tingkat keparahan penyakit pada 32 pasien dalam penelitian ini, yaitu sebanyak 9 pasien (30%) mengalami obstruksi ringan, 15 pasien (50%) mengalami obstruksi sedang dan 6 pasien (20%) mengalami obstruksi berat, serta terdapat 2 pasien yang tidak mengalami obstruksi atau mengalami obstruksi normal sehingga tidak tercantum dalam perhitungan tingkat keparahan tersebut.

Tabel V.2 Klasifikasi Tingkat Keparahan 32 Pasien PPOK

Tingkat PPOK / Kategori Obstruksi	Nilai Hasil Tes Spirometri (GOLD, 2015)	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Tingkat 1 Obstruksi ringan	$FEV_1/FVC < 70\%$ $FEV_1 \geq 80\%$	9	30
Tingkat 2 Obstruksi sedang	$FEV_1/FVC < 70\%$ $50\% < FEV_1 < 80\%$	15	50
Tingkat 3 Obstruksi berat	$FEV_1/FVC < 70\%$ $30\% < FEV_1 < 50\%$	6	20
Tingkat 4 Obstruksi sangat berat	$FEV_1/FVC < 70\%$ $FEV_1 < 30\%$ atau $< 50\%$	0	0
Jumlah		32	100

5.3. Profil Obat Pasien PPOK

Terapi pasien PPOK dengan obat golongan kortikosteroid banyak dilakukan di samping penggunaan obat-obatan lain seperti bronkodilator, maupun antibiotik sesuai dengan kebutuhan medis pasien. Golongan kortikosteroid dipilih sebagai salah satu terapi untuk pasien PPOK karena pada kasus PPOK terjadi inflamasi pada sel-sel saluran napas, sehingga dibutuhkan antiinflamasi sebagai terapinya (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2016).

5.3.1. Profil Obat Golongan Kortikosteroid

Tabel V.3 di bawah ini menunjukkan penggunaan kortikosteroid pada 32 pasien rawat jalan di Poli Paru RSUD Dr. Soetomo Surabaya sepanjang tahun 2015. Obat yang paling banyak digunakan adalah kombinasi antara kortikosteroid yaitu budesonid dengan obat golongan

bronkodilator yaitu formoterol dalam bentuk sediaan inhaler yaitu sebesar 88,2%. Selain kombinasi budesonid dan formoterol, kortikosteroid yang digunakan pada terapi PPOK adalah budesonid bentuk tunggal (2,9%), flutikason propionate bentuk kombinasi dengan salmeterol (5,7%), dan metil prednisolon (5,7%).

Tabel V.3 Jenis Kortikosteroid Pada Terapi 32 Pasien PPOK

(¹)FDA, 2010; (²)electronic Medicine Compendium, 2015; (³) Sweetman, 2009)

Kortikosteroid	Bentuk Sediaan	Rute	Total Σ	% ⁶⁾	Dosis	Dosis Pasien (perhari)	Σ
Budesonid/ Formoterol (Symbicort®)	Aerosol	Inhalasi	30	85,7		1 x 1	2
					160/4,5 mcg ¹⁾	2 x 1	1
					2x sehari	2 x 2	6
					2 inhalasi	3 x 1	2
						3 x 2	1
					80/4,5 mcg ²⁾	3 x 1	2
					2x sehari		
Flutikason propionate/ Salmeterol (Seretide®) ⁴⁾	Powder Inhaler predispe nsed	Inhalasi	2	5,7	2 inhalasi		
					2 x 1 (500 mcg		
					flutikason propionate, 50 mcg salmeterol)	2 x 1	2

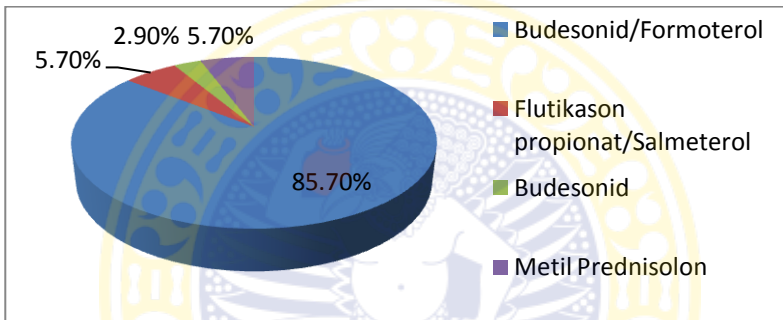
Kortikosteroid	Bentuk Sediaan	Rute	Total Σ	% ⁶⁾	Dosis	Dosis Pasien (perhari)	Σ
Budesonid (Pulmicort [®]) ³⁾	DPI	Inhalasi	1	2,9	400 mcg perhari dibagi dalam 2 dosis	2 x 1	1
Metil prednisolon	Tablet	Oral	2	5,7	4 - 48 mg/ hari	2 x 1 @4 mg	1
						3 x 1 @4 mg	1
Jumlah			35 ⁵⁾	100			

Keterangan :

1. Symbicort 160/4,5 mcg 60DS : Budesonid 160 mcg & Formoterol fumarat dihidrat 4,5 mcg aerosol inhalasi 60 dosis
2. Symbicort 80/4,5 mcg 60DS : Budesonid 80 mcg & Formoterol fumarat dihidrat 4,5 mcg aerosol inhalasi 60 dosis
3. Pulmicort Turbuhaler : Budesonid 200 mcg
4. Seretide Diskus 500/50 mcg : Flutikason propionat 500 mcg & Salmeterol 50 mcg
5. Satu pasien dapat menerima lebih dari satu jenis kortikosteroid
6. Persentase dihitung dari jumlah total pasien yaitu 32 pasien

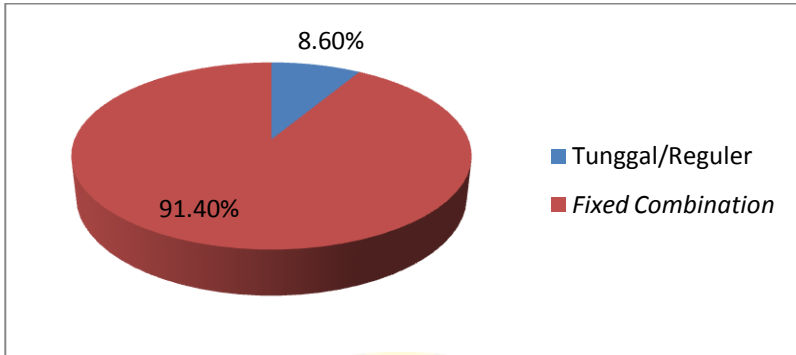
5.3.2. Jenis Kortikosteroid

Gambar 5.2 merupakan diagram yang menunjukkan jenis kortikosteroid yang paling banyak digunakan pada pasien PPOK rawat jalan di RSUD Dr. Soetomo selama tahun 2015. Terdapat 3 jenis kortikosteroid yang digunakan yaitu budesonid, flutikason propionate, dan metil prednisolon. Kortikosteroid tersebut digunakan baik dalam bentuk regular atau tunggal maupun dalam *fixed combination* dengan *long acting* β 2-agonis.



Gambar 5.2 Jenis Kortikosteroid yang Digunakan pada Pasien PPOK

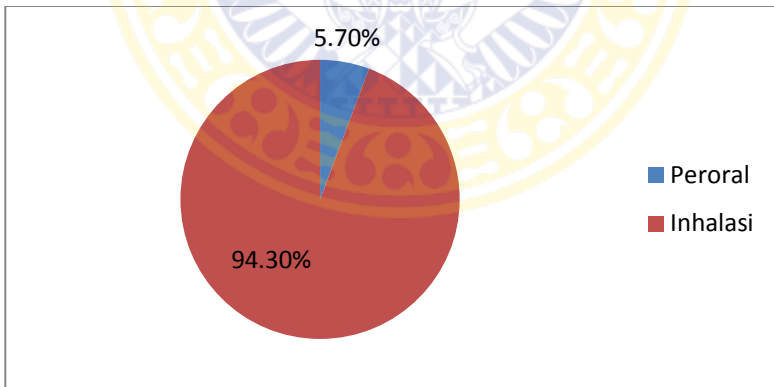
Gambar 5.3 di bawah ini menunjukkan perbandingan kortikosteroid yang digunakan dalam bentuk tunggal terhadap kortikosteroid yang digunakan dalam bentuk kombinasi dengan obat golongan lain.



Gambar 5.3 Perbandingan Kortikosteroid Bentuk Tunggal dengan Kortikosteroid Kombinasi dengan Obat Golongan Lain.

5.3.3. Rute Pemakaian Obat

Rute pemakaian obat pada pasien PPOK didominasi oleh penggunaan secara inhalasi, dan yang lainnya adalah secara peroral. Data mengenai rute pemakaian obat disajikan dalam diagram pada gambar 5.4 berikut.



Gambar 5.4 Rute Pemakaian Obat

5.4. Masalah Terkait Obat (*Drug Related Problem*)

Masalah terkait obat pada pasien PPOK yang menerima terapi obat golongan kortikosteroid pada penelitian ini antara lain interaksi obat dan efek samping obat yang potensial terjadi pada pasien.

5.4.1. Interaksi Obat

Identifikasi interaksi obat yang mungkin terjadi dalam penelitian ini adalah interaksi obat potensial, yang dapat dilihat pada tabel V.4. Interaksi obat dapat terjadi dari penggunaan kombinasi obat ataupun penggunaan obat lain yang diterima pasien dalam terapinya.

Tabel V.4 Interaksi Obat Potensial Pada Terapi 32 Pasien PPOK
(Baxter, 2008; Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2015; Sumantri, 2009; Sweetman, 2009)

Obat yang Berpotensi Berinteraksi	Mekanisme Interaksi	Jumlah Potensial Interaksi	(%) ²⁾
Kortikosteroid dengan β 2-agonis	β 2-agonis memiliki efek hipokalemi dengan meningkatkan aktivitas N-K-ATPase sehingga kalium yang masuk ke dalam sel meningkat, sedangkan kortikosteroid memberi efek hipokalemi dengan mempercepat ekskresi kalium. Sehingga penggunaan keduanya secara bersamaan berpotensi memperbesar resiko hipokalemi.	32	78

Obat yang Berpotensi Berinteraksi	Mekanisme Interaksi	Jumlah Potensial Interaksi	(%) ²⁾
Kortikosteroid dengan antidiabetes	Kortikosteroid dapat meningkatkan glukoneogenesis sehingga menyebabkan hiperglikemik, dan berlawanan dengan efek antidiabetes yang bertujuan untuk menurunkan kadar glukosa.	7	17
Kortikosteroid dengan antihipertensi	Beberapa kortikosteroid dapat menyebabkan retensi Na dan air sehingga berefek antagonis dengan antihipertensi	2	5
Jumlah		41 ¹⁾	100

Keterangan :

1. Satu pasien dapat menerima lebih dari satu jenis kortikosteroid
2. Persentase dihitung dari jumlah total pasien yaitu 32 pasien

5.4.2. Efek Samping Obat

Efek samping obat yang dapat dilihat yaitu efek samping potensial atau efek samping yang diduga dapat terjadi pada pasien akibat penggunaan obat-obatan untuk terapi PPOK. Berbagai efek samping potensial yang dapat terjadi pada terapi 32 pasien dalam penelitian ini disajikan dalam tabel V.5.

Tabel V.5 Efek Samping Potensial Pada Pasien PPOK
(FDA, 2010; electronic Medicine Compendium, 2015; Sweetman, 2009)

Rute pemakaian	Efek Samping Potensial	Jumlah Pasien	% ²⁾
Inhalasi	Ruam pada mulut dan tenggorokan	31	88,6%
Inhalasi	Peningkatan resiko pneumonia terutama pada orang lanjut usia	2	5,7%
Oral	Retensi cairan dan natrium, osteoporosis	2	5,7%
Jumlah		35 ¹⁾	100

BAB VI

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji pola penggunaan kortikosteroid pada pasien Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK) yang dirawat jalan di poli Paru RSUD Dr. Soetomo Surabaya, serta untuk mengidentifikasi adanya *Drug Related Problem* (DRP) atau masalah terkait obat yang mungkin terjadi pada pasien PPOK selama menjalankan terapi. Responden dalam penelitian ini adalah pasien rawat jalan yang didiagnosa PPOK dan mendapatkan terapi kortikosteroid. Data pasien didapatkan dari data medis kesehatan pasien (DMK) yang berupa *Electronic Medical Record* (EMR). Dari hasil penelitian retrospektif pada pasien PPOK (Penyakit Paru Obstruksi Kronis) dalam periode 1 Januari – 31 Desember 2015, diperoleh 32 pasien PPOK yang terdiri dari 31 pasien laki-laki (96,9%) dan 1 orang perempuan (3,1%) yang dapat dilihat pada gambar 5.1. Tabel V.1 menunjukkan sebaran usia pasien PPOK yaitu pada rentang usia 18-44 tahun (3,1 %), 45-54 tahun (3,1%), 55-64 tahun (56,2%), 65-74 tahun (18,8%) dan ≥ 75 tahun (18,8%). Dari hasil tersebut terlihat bahwa PPOK lebih banyak terjadi pada laki-laki (96,9%) daripada perempuan (3,1%) dengan prevalensi tertinggi terjadi pada rentang usia 55-64 tahun (56,2%). PPOK lebih banyak terjadi pada laki-laki karena kebiasaan merokok laki-laki lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan, dimana prevalensi perokok di Indonesia 16 kali lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan perempuan (Riskesmas, 2010). Merokok adalah faktor resiko utama PPOK dan asap rokok adalah penyebab utama PPOK. Asap rokok dapat menyebabkan inflamasi saluran napas, yang kemudian dapat diperberat oleh stres oksidatif dan kelebihan proteinase. Stres oksidatif memiliki beberapa konsekuensi yang merugikan pada

paru, di antaranya aktivasi gen inflamasi, inaktivasi antiprotease, menstimulasi sekresi lendir, dan meningkatkan stimulasi eksudat plasma. Selain itu, hambatan saluran napas terjadi lebih banyak pada usia di atas 40 tahun dan tertinggi pada usia di atas 60 tahun (GOLD, 2006; Currie, 2009; PDPI, 2016). Faktor resiko pada seorang pasien PPOK dapat berupa faktor genetik misalnya defisiensi α_1 -antitripsin dan faktor eksternal lain, ataupun gabungan dari faktor genetik dan faktor eksternal. Faktor non genetik yang paling berperan menimbulkan PPOK adalah kebiasaan merokok. Besar dan kecilnya resiko terserang PPOK pada seorang perokok tergantung pada usia individu tersebut mulai merokok, maupun total jumlah rokok yang dihabiskan dalam waktu tertentu. Tidak seluruh perokok beresiko secara klinik terserang PPOK, dimana faktor genetik mempengaruhi seseorang terserang PPOK (GOLD, 2006). Pada penelitian ini, tidak dapat dilakukan analisis faktor resiko yang paling banyak berperan dalam menyebabkan PPOK pada pasien. Hal tersebut dikarenakan pada DMK pasien tidak seluruhnya tertulis dengan lengkap riwayat *lifestyle* pasien termasuk kebiasaan merokok pasien. Sebanyak 6 pasien dari 32 pasien pada penelitian ini yang diketahui memiliki riwayat sebagai perokok.

Terapi pada pasien PPOK dilakukan berdasarkan kondisi klinis pasien, terutama untuk penggunaan kortikosteroid sebagai terapi. GOLD merekomendasikan penggunaan kortikosteroid pada terapi PPOK berdasarkan tingkat keparahan penyakit atau tingkat obstruksi paru yang terjadi (Liesker, *et al.*, 2011). Pada pasien PPOK, terjadi perubahan patologis pada sel-sel paru. Hal ini mempengaruhi tingkat keparahan penyakit dan pilihan terapi yang diberikan kepada pasien. Perubahan patologi pada PPOK yaitu pada saluran napas bagian proksimal yang meliputi trakea dan bronkus terjadi peningkatan sel inflamasi yaitu

makrofag sel T limfosit $CD8^+$ (sitotoksik), jumlah netrofil atau eosinofil sedikit. Dan juga terjadi perubahan struktur saluran napas yaitu terjadi peningkatan sel Goblet, pembesaran kelenjar submukosal (menyebabkan hipersekresi mukus). Pada saluran napas periferai terjadi peningkatan sel inflamasi yaitu makrofag, sel T limfosit ($CD8^+ > CD4^+$), limfosit B, folikel limfosit, fibroblast, dan netrofil atau eosinofil sedikit. Di samping itu, terjadi penebalan dinding saluran napas, fibrosis peribronkial, inflamasi eksudat luminal, dan penyempitan saluran napas. Pada bagian parenkim paru terjadi peningkatan makrofag dan sel T limfosit $CD8^+$, serta terjadi kerusakan dinding alveolar, apoptosis dari sel epitelial dan endotelial. Pada vaskuler pulmonal terjadi peningkatan makrofag dan sel limfosit T, penebalan intima, disfungsi sel endotel, peningkatan sel otot polos yang kemudian dapat menimbulkan hipertensi pulmonal (GOLD, 2006).

Tabel V.2 menunjukkan tingkat keparahan pasien PPOK, dimana sebanyak 20% pasien mengalami obstruksi berat, 30% pasien mengalami obstruksi ringan, dan yang terbanyak mengalami obstruksi sedang yaitu sebesar 50%. Tingkat keparahan penyakit tersebut dapat diklasifikasikan berdasarkan hasil tes spirometri yaitu ditentukan dari nilai FEV_1/FVC yaitu $<0,70$ (Han & Lazarus, 2016). Tingkat 1 atau obstruksi ringan, terjadi hambatan saluran napas yang ringan ($FEV_1/FVC <0,70$, FEV_1 prediksi $\geq 80\%$). Dapat muncul gejala batuk kronis dan produksi sputum. Pada tahap ini pasien tidak menyadari kondisi abnormal paru-parunya. Tingkat 2 atau obstruksi sedang, terjadi pemburukan hambatan saluran napas ($FEV_1/FVC <0,70$, $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ prediksi) dengan tipe napas pendek dan kadang disertai batuk dan produksi sputum. Tingkat 3 atau obstruksi berat terjadi keterbatasan saluran napas yang bertambah parah ($FEV_1/FVC <0,70$, $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ prediksi) dengan napas pendek

yang semakin parah, penurunan kapasitas latihan fisik, *fatigue*, dan eksaserbasi berulang yang hampir selalu berimbas pada kualitas hidup pasien. Tingkat 4 atau obstruksi sangat berat, terjadi hambatan saluran pernapasan yang parah ($FEV_1/FVC < 0.70$, $< 30\%$ FEV_1 prediksi atau $< 50\%$ prediksi ditambah dengan adanya gagal napas kronik). Gagal napas ditandai dengan nilai PaO_2 8,0 kPa (60 mmHg) dengan atau tanpa $PaCO_2 > 6,7$ kPa (50 mmHg) (GOLD, 2006). Selanjutnya dari klasifikasi tingkat keparahan penyakit tersebut, dapat digunakan untuk menganalisis ketepatan pemberian kortikosteroid pada pasien PPOK. Keadaan paru-paru pasien PPOK dimana terjadi berbagai perubahan patologi dari sel-sel paru. Dalam penelitian ini, seluruh pasien mendapat terapi kortikosteroid meskipun beberapa pasien tergolong obstruksi normal sampai sedang. Sedangkan rekomendasi dari GOLD menyatakan bahwa kortikosteroid digunakan pada pasien PPOK dengan tingkat keparahan kelas 3 dan 4 atau yang mengalami obstruksi berat dan sangat berat (Liesker, *et al.*, 2011). Pasien PPOK dengan tingkat keparahan kelas 3 dan 4 telah mengalami hambatan napas yang parah, dimana terjadi peningkatan jumlah sel inflamasi yang tinggi, oleh karena itu pasien dengan tingkat keparahan tersebut perlu mendapat terapi kombinasi kortikosteroid inhalasi dengan LABA. Pada pasien dengan obstruksi berat dan sangat berat, kortikosteroid dapat mengurangi frekuensi eksaserbasi dan meningkatkan status kesehatan. Sedangkan pada pasien dengan obstruksi ringan dan sedang, terapi yang diperlukan yaitu bronkodilator (GOLD, 2006). Hal tersebut dikarenakan kortikosteroid inhalasi dapat mengurangi persentase netrofil dan makrofag, dimana jumlah makrofag dan neutrofil meningkat seiring dengan meningkatnya tingkat keparahan obstruksi paru (Wijaya, dkk., 2012). Pertimbangan pemberian kortikosteroid pada pasien berdasarkan keadaan klinis pasien, dimana

pasien dapat mengalami kesulitan bernapas, batuk produktif yang dapat menjadi emfisema meskipun memiliki nilai spirometri yang normal. Hal ini menyebabkan pasien-pasien pada tingkat keparahan ringan dan sedang dapat menerima terapi kortikosteroid inhalasi (Roberts, *et al.*, 2015).

Tabel V.3 menunjukkan profil penggunaan kortikosteroid pada 32 pasien PPOK. Terdapat tiga jenis kortikosteroid yang diterima pasien dalam penelitian ini, yaitu budesonid, flutikason, dan metilprednisolon. Persentase penggunaan masing-masing kortikosteroid pada 32 pasien dapat dilihat pada gambar 5.2. Kortikosteroid yang digunakan pada terapi pasien PPOK terdapat dalam bentuk tunggal maupun kombinasi dengan obat lain, misalnya dengan obat golongan bronkodilator (Sweetman, 2009). Pada gambar 5.3 terlihat bahwa pasien PPOK menerima kortikosteroid bentuk tunggal yaitu budesonid, dan metilprednisolon yaitu sebanyak 8,6%. Sedangkan dalam bentuk kombinasi, kortikosteroid untuk terapi pasien PPOK yaitu kombinasi antara budesonid dengan formoterol (LABA), dan kombinasi flutikason dengan salmeterol yaitu sebanyak 91,4%. Selain itu, dari gambar 5.4 dapat dilihat bahwa penggunaan obat pada pasien PPOK yang paling banyak adalah melalui rute inhalasi (94,3%) dan rute pemakaian obat yang lain adalah secara oral (5,4%). Rute inhalasi lebih banyak digunakan pada pasien dengan penyakit saluran pernapasan dikarenakan bahan aktif obat dapat diantarkan langsung pada *site of action* yang diharapkan yaitu sampai ke bagian dalam paru-paru (Weiss, 2015).

Dari hasil pengolahan data, dapat diketahui bahwa kortikosteroid yaitu budesonid dalam bentuk kombinasi dengan bronkodilator yaitu formoterol merupakan terapi yang paling banyak digunakan pada pasien PPOK (85,7%). Kombinasi budesonid-formoterol (85,7%) lebih banyak digunakan untuk terapi pada pasien PPOK daripada kombinasi

flutikason-salmeterol (5,7%) karena kombinasi budesonid-formoterol menunjukkan hasil yang lebih signifikan dalam mengurangi inflamasi pada saluran napas, hal ini dikarenakan budesonid dapat bertahan pada epitel saluran napas lebih lama dibandingkan flutikason sehingga budesonid dapat diabsorpsi dengan baik dan akan didistribusikan dengan cepat ke jaringan (Hozawa, *et al.*, 2014; Sweetman, 2009). *The Aerosol Consensus Statement* menyatakan bahwa aerosol dengan nilai *Mass Median Aerodynamic Diameters* (MMADs) 2 – 5 μm optimal menghantarkan bahan obat ke saluran pernapasan, sedangkan aerosol dengan nilai MMADs 0,8 – 3,0 μm sesuai untuk penghantaran bahan obat sampai ke parenkim sel paru. Tarsin, *et al.*, menyatakan bahwa ukuran partikel aerosol budesonid-formoterol berturut-turut adalah 2,4 μm dan 2,5 μm . Granlund, *et al.*, menyatakan bahwa ukuran partikel salmeterol-flutikason keduanya adalah 4,4 μm . Hal tersebut mengakibatkan aerosol kombinasi budesonid-formoterol lebih dapat mencapai saluran pernapasan perifer/alveolar dibandingkan dengan kombinasi flutikason-salmeterol (Tarsin, *et al.*, 2004; Granlund, *et al.*, 2000). Selain itu, dalam penelitian lain disebutkan bahwa kombinasi budesonid dengan formoterol lebih *cost effective* dibandingkan dengan kombinasi flutikason dan salmeterol, serta dilaporkan bahwa flutikason memiliki resiko efek samping lebih tinggi untuk menyebabkan radang tenggorokan dan mengakibatkan suara serak dibandingkan dengan budesonid (Akamatsu, *et al.*, 2014; Bousquet, *et al.*, 2007). Sehingga kombinasi budesonid-formoterol 160/4,5 mcg banyak digunakan pada pasien PPOK dengan hambatan saluran napas karena kerusakan sel paru sampai pada bagian parenkim paru seperti pada tingkat keparahan 3 dan 4.

Kortikosteroid bekerja sebagai antiinflamasi dengan mekanisme yaitu kortikosteroid aktif yang beredar di dalam pembuluh darah

berikatan dengan protein pembawa, salah satunya adalah transcortin. Kortikosteroid bersifat sangat lipofilik sehingga dapat menembus membran sel dengan mudah. Di dalam sel, kortikosteroid, dalam hal ini glukokortikoid akan berikatan dengan reseptor membentuk kompleks glukokortikoid-reseptor (GR). Di dalam nukleus, glukokortikoid akan berikatan dengan *glucocorticoid respons elements* (GRS) yang akan menginduksi terjadinya transkripsi dan translasi dari mRNA sehingga menghasilkan protein gen yang spesifik (*protein specific gene*) yang kemudian akan memberikan respon yang spesifik salah satunya yaitu untuk menekan inflamasi (Countinho, *et al.*, 2011).

Kombinasi budesonid dan formoterol merupakan sediaan inhaler dengan bentuk sediaan aerosol. Budesonid yang merupakan golongan kortikosteroid bekerja untuk mengurangi inflamasi di saluran napas, sedangkan formoterol merupakan golongan *long acting* β -agonis untuk merelaksasi otot-otot di sekitar saluran napas dan mencegah timbulnya gejala seperti mengi dan napas pendek. Dosis kombinasi budesonid-formoterol yang direkomendasikan untuk pasien PPOK adalah bentuk *fixed combination* 160/4.5 mcg yaitu budesonid 160 mcg dan formoterol 4,5 mcg 2 inhalasi 2 kali sehari (FDA, 2010). Budesonid merupakan kortikosteroid yang memiliki waktu paruh 2 sampai 4 jam, sedangkan formoterol merupakan obat golongan β_2 -agonis kerja panjang dengan waktu paruh sampai 12 jam. Oleh karena itu, kombinasi budesonid dan formoterol direkomendasikan penggunaannya 2 kali sehari 2 inhalasi (Sweetman, 2009). Dari tabel V.3 diketahui bahwa dosis kombinasi budesonid-formoterol 160/4.5 mcg yang diresepkan kepada pasien bervariasi yaitu 1 inhalasi 1 kali sehari (2 pasien), 1 inhalasi 2 kali sehari (17 pasien), 2 inhalasi 2 kali sehari (6 pasien), 1 inhalasi 3 kali sehari (2 pasien), 2 inhalasi 3 kali sehari (1 pasien). Selain itu, dari hasil penelitian

yang diperoleh, terdapat 2 pasien yang menerima dosis 80/4.5 mcg (Budesonid 80 mcg dan formoterol 4,5 mg), dimana dosis tersebut direkomendasikan untuk penderita asma (FDA, 2010). Dari data tersebut, dosis yang sesuai dengan rekomendasi dosis dari literatur sebanyak 6 pasien. Perbedaan tersebut dikarenakan dalam terapi PPOK, penentuan terapi juga harus mempertimbangkan kondisi klinis pasien yang lain (Roberts, *et al.*, 2015).

Selain *fixed combination* budesonid-formoterol, kombinasi kortikosteroid-LABA yang digunakan pada pasien PPOK adalah flutikason propionate dan salmeterol dengan bentuk sediaan *dry powder inhaler* (DPI) (electronic Medicine Compendium, 2015). Dosis kombinasi flutikason propionate-salmeterol untuk PPOK adalah 500 mcg flutikason dan 50 mcg salmeterol 1 inhalasi 2 kali sehari (electronic Medicine Compendium, 2015). Dalam penelitian ini terdapat 2 pasien yang mendapat terapi kombinasi flutikason propionate-salmeterol, dan dosis yang digunakan sudah sesuai dengan dosis yang direkomendasikan. Kombinasi flutikason propionate-salmeterol dipilih sebagai terapi untuk PPOK karena flutikason dapat memperbaiki fungsi paru (Akamatsu *et al.*, 2014).

Dry powder inhaler (DPI) adalah inhaler yang dapat mengantarkan bahan obat dalam bentuk serbuk kering ke dalam paru-paru. DPI merupakan sediaan yang digerakkan dengan napas untuk menghantarkan bahan obat dalam bentuk partikel yang sebelumnya dikemas dalam kapsul atau blister yang harus dibuat berlubang atau bocor terlebih dahulu untuk kemudian dapat digunakan. Ketika *device* DPI digerakkan, maka sebuah jarum akan menusuk dan menembus permukaan blister bagian atas dan bawah, dan dengan tarikan inhalasi pasien, isi blister akan terdispersi ke dalam aliran udara pernapasan. Dalam

penggunaannya, DPI memerlukan aliran inspirasi yang adekuat sebagai sarana untuk menghantarkan bahan obat ke dalam paru-paru karena DPI tidak dilengkapi dengan *propellant*. Berdasarkan hasil penelitian-penelitian sebelumnya mengenai ukuran partikel yang sesuai untuk aerosol inhalasi, Frijlink and de Boer menyatakan bahwa ukuran diameter yang optimal untuk DPI adalah pada rentang 1 dan 5 μm , dalam hal ini diukur pada keadaan *inspiratory peak flow* sebesar 30 dan 150 L/min (Preedy, 2013; Weiss, 2015). Selain DPI, sediaan inhalasi yang banyak digunakan adalah dalam bentuk *metered dose inhaler* (MDI). MDI adalah inhaler dalam bentuk aerosol yang menggunakan propellant untuk menghantarkan bahan aktif obat ke target *site*. Bahan aktif pada MDI terdapat dalam bentuk suspensi (aerosol) bersama dengan surfaktan (sebagai *anti-caking* suspensi), propellan dan katup pengukur dosis. Ketika digerakkan, maka pelatu (katup) akan melepaskan bahan obat dalam bentuk semprotan atom yang sangat halus berukuran 100-200 ms. Keuntungan penggunaan MDI adalah lebih mudah digunakan dibandingkan dengan DPI karena adanya propellan yang membantu penghantaran bahan obat ke dalam paru-paru, dan juga penghantarannya dosis obat dapat sekaligus *multi-doses* dengan resiko kontaminasi bakteri yang lebih kecil (Preedy, 2013).

Kortikosteroid bentuk tunggal yang digunakan untuk pasien PPOK pada penelitian ini adalah budesonid dengan bentuk sediaan DPI. Pada penelitian ini, pasien yang mendapat terapi budesonid sebanyak 1 pasien (2,9%). Hal ini disebabkan penggunaan budesonid tunggal secara inhalasi lebih dipilih sebagai terapi untuk pasien asma yaitu sebagai kontrol dan mencegah gejala asma. Dosis budesonid yang direkomendasikan untuk pasien PPOK adalah 200 mcg dengan frekuensi pemberian 1 sampai 2 kali sehari atau sesuai petunjuk dokter. Selain itu,

penggunaan kortikosteroid juga harus disesuaikan dengan kondisi medis pasien (Kutty, 2015). Selain melalui rute inhalasi, kortikosteroid yang digunakan pada pasien PPOK juga menggunakan rute peroral. Dalam penelitian ini, kortikosteroid yang digunakan secara peroral adalah metilprednisolon 4 mg tablet. Dari tabel V.3 terlihat bahwa pasien yang mendapat terapi metilprednisolon 4 mg peroral sebanyak 2 pasien (5,7%). Kortikosteroid peroral yang memberikan efek sistemik digunakan pada pasien PPOK dengan keadaan eksaserbasi, karena kortikosteroid sistemik dapat mengurangi inflamasi atau mengurangi *oedema* saluran napas sehingga dapat menurunkan frekuensi eksaserbasi (Wedzicha, 2016). Hal ini disebabkan karena terapi lini pertama untuk PPOK adalah melalui rute inhalasi untuk menghindari efek samping sistemik (GOLD, 2015).

Masalah terkait obat (*drug related problems*) dalam penelitian ini meliputi interaksi obat, dan efek samping potensial obat. Interaksi obat potensial yang mungkin dapat terjadi dapat dilihat pada tabel V.4. Interaksi potensial obat yang mungkin dapat terjadi pada pasien PPOK dalam penelitian ini yaitu interaksi antara kortikosteroid dengan obat-obatan golongan β 2-agonis. Kortikosteroid dan β 2-agonis keduanya memiliki efek hipokalemi. Obat-obatan golongan β 2-agonis dapat menimbulkan efek peningkatan aktivitas Na-K-ATPase, peningkatan aktivitas ini dapat menyebabkan kalium masuk ke dalam sel sehingga terjadi hipokalemia transien (Sumantri, 2009). Sedangkan kortikosteroid juga memberi efek hipokalemi dengan mempercepat ekskresi kalium. Karena meningkatkan diuresis, GFR (*Glomerular Filtration Rate*) dan renal plasma flow. Sehingga penggunaan keduanya secara bersamaan berpotensi menimbulkan hipokalemi (Baxter, 2008; Kobayashi, *et al.*, 1967). Dalam penelitian ini sebanyak 78% pasien berpotensi mengalami interaksi obat tersebut dikarenakan sebanyak 32 pasien atau seluruhnya

menggunakan dua jenis obat tersebut, yaitu kortikosteroid dan β 2-agonis. Profil obat-obatan yang digunakan oleh pasien dapat dilihat pada lampiran 3. Untuk menghindari keadaan hipokalemia yang membahayakan, keadaan elektrolit pasien harus dimonitoring secara ketat, dapat diberikan sediaan kalium sebagai terapi bagi pasien-pasien yang membutuhkan tambahan kalium dari luar (Sumantri, 2009). Selain interaksi tersebut, dalam penelitian ini sebanyak 7 pasien memiliki riwayat penyakit diabetes dan berpotensi menggunakan obat-obatan antidiabetes (riwayat pengobatan pasien tidak tertulis pada DMK). Efek obat antidiabetes dapat berkurang apabila digunakan bersamaan dengan kortikosteroid, karena kortikosteroid dapat menstimulasi perubahan protein menjadi karbohidrat melalui glukoneogenesis yang selanjutnya akan disimpan sebagai glikogen. Stimulasi terjadinya glukoneogenesis merupakan efek langsung kortikosteroid di hepar sebagai ekspresi gen yang mengkode enzim untuk biosintesis glukosa dan glikogen. Paparan kortikosteroid dalam jangka waktu yang lama dapat menimbulkan keadaan diabetik karena terjadinya peningkatan glukosa plasma (Lorraine, *et al.*, 2003). Hal tersebut berlawanan dengan efek antidiabetes yang bertujuan untuk menurunkan kadar glukosa (Baxter, 2008). Untuk menjaga efek obat antidiabetes tetap dapat mengontrol gula darah pasien, maka diperlukan pemeriksaan gula darah pasien secara berkala, dan apabila diperlukan, dosis antidiabetes dapat ditingkatkan (Baxter, 2008). Dalam penelitian ini, sebanyak 17% interaksi tersebut berpotensi terjadi pada pasien. Dari tabel V.4 juga terlihat sebanyak 5% interaksi obat potensial terjadi pada pasien PPOK yang menggunakan kortikosteroid bersamaan dengan obat-obatan antihipertensi. Kortikosteroid dapat menurunkan efektifitas obat antihipertensi karena kortikosteroid jenis metilprednisolon menyebabkan retensi cairan yang berlawanan dengan

kerja obat antihipertensi yaitu untuk mengurangi cairan tubuh sehingga dapat menurunkan tekanan darah (Sweetman, 2009; Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2015). Efek samping obat yang potensial terjadi pada pasien PPOK yang menggunakan kortikosteroid dapat dilihat pada tabel V.5. Efek samping yang berpotensi terjadi pada penggunaan tertentu kortikosteroid berbeda-beda pada setiap pasien, hal tersebut disebabkan pada perbedaan proses metabolisme masing-masing pasien berbeda (Kutty, 2015; Sweetman, 2009).

Berdasarkan uraian di atas, maka dapat diketahui pola pengobatan PPOK dengan kortikosteroid yang meliputi pemilihan jenis, dosis, rute pemakaian, maupun bentuk sediaan. Selain itu, adanya masalah terkait obat yang potensial terjadi pada terapi pasien PPOK, peran farmasis sangat diperlukan dalam tim kesehatan rumah sakit untuk member edukasi dan informasi kepada pasien maupun tenaga kesehatan lain terkait penggunaan obat sehingga dapat diperoleh terapi yang aman, efektif, rasional, dan ekonomis dalam upaya meningkatkan kesehatan dan kualitas hidup pasien PPOK.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Dari data retrospektif Data Medik Kesehatan (DMK) 32 pasien PPOK di unit rawat jalan RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada periode 1 Januari – 31 Desember 2015 dapat disimpulkan :

1. Kortikosteroid yang paling banyak digunakan untuk terapi pada pasien PPOK adalah bentuk kombinasi dengan β_2 -agonis yaitu budesonid 160 mcg dengan formoterol 4,5 mg (85,7%) melalui rute inhalasi dengan dosis 2 inhalasi 2 kali sehari.
2. Masalah terkait obat (*Drug Related Problems*) yaitu interaksi obat antara kortikosteroid dengan β_2 agonis, antidiabetes, dan antihipertensi. Efek samping obat potensial yaitu ruam pada mulut dan tenggorokan, retensi cairan dan natrium, dan osteoporosis.

7.2 Saran

1. Dengan mengetahui penyebab utama, faktor resiko, dan kompleksnya penggunaan obat pada PPOK baik dari aspek jenis, banyaknya obat, penggunaan *device* obat, resiko terjadinya interaksi obat, dan efek samping obat maka peran farmasis sangat diperlukan untuk memberikan edukasi dan informasi kepada pasien demi mencapai pengobatan pasien yang optimal.
2. Untuk memudahkan monitoring keadaan pasien yang meliputi riwayat penyakit, riwayat obat, data laboratorium, data klinis, keluhan, dan gejala yang dirasakan pasien diperlukan pencatatan yang lengkap pada DMK pasien demi mencapai hasil terapi yang optimal.

DAFTAR PUSTAKA

- Agusti, AGN., Noguera, A., Sauleda, J., Sala, E., Pons, J., Busquet, X., 2003. Systemic Effect of COPD. *Eur Respir J.*, 21, p.347-360.
- Akamatsu, T., Shirai, T., Kato, M., Yasui, H., Hashimoto, D., Fujisawa, T., Tsuchiya, T., Inui, N., Suda, T., Chida, K., 2014. Switching from salmeterol/fluticasone to formoterol/budesonide combinations improves peripheral airway/alveolar inflammation in asthma. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. Elsevier Ltd.
- Arroyo, J.P. and Schweickert, A.J., 2015. *Back to Basics in Physiology : O₂ and CO₂ in the Respiratory and Cardiovascular Systems*. Oxford : Academic Press, Elsevier Inc., pp 22; 64.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan, http://oni.pom.go.id/oni/cari/interaksi0bat?field_obat_1_value=&field_obat_2_value=&page=451 diakses pada tanggal 6 Agustus 2016
- Barnett, Margaret, 2006. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Chichester : John Wiley & Sons, Ltd.
- Baxter, Karen, 2008. *Stockley's Drug Interactions*. 8th Ed. London : Pharmaceutical Press. pp. 9; 485-486.
- Bourke, S.J., 2003. *Respiratory Medicine*. Oxford : Blackwell Publishing Ltd. pp 50-233.
- Boushey, H.A., 2007. Drug Used in Asthma. In : B.G. Katzung (Eds.). *Basic and Clinical Pharmacology*, Ed, 10th, USA : McGraw-Hills Companies Inc.
- Bousquet, J., Boulet, L.P., Peters, M.J., Magnussen, H., Quiralte, J., Martinez-Aguilar, N.E., Carlsheimer, A., 2007. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respiratory Medicine*. Elsevier Ltd.

- Campbell, N.A., Reece, J.B., dan Nitchel, L.G. 2004. *Biologi Edisi Kelima Jilid 3*. Jakarta: Erlangga, hal 63-64.
- Calverley, P.M., Anderson, J.A., Celli, B., Ferguson, G.T., Jenkins, C., Jones, P.W., Yates, J.C., Vestbo, J., for the TORCH Investigators, 2007. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 356, 775.
- Chan, E.D. and Winn, R.A., 2003. Pulmonary Function Testing. In : M.E. Hanley and C.H. Welsh (Eds.). *Current Diagnosis and Treatment in Pulmonary Medicine*, Ed. 1st, USA : McGraw-Hills and Companies, Inc.
- Countinho, A. E., Chapman, K.E., 2011. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Molecular and Cellular Endocrinology*, Vol. 335, No. 1, 2011, p. 2-13.
- Currie, Graeme P., 2009. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. the facts Ed. New York: Oxford University Press Inc.
- DePalo, V.A., and McCool, F.D., 2003. Pulmonary Anatomy and Physiology. In : M.E. Hanley and C.H. Welsh. Eds. *Current Diagnosis and Treatment in Pulmonary Medicines*, Ed. 1st, USA : McGraw-Hills Companies, Inc.
- Departemen Kesehatan R.I. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Direktorat Pengendalian Penyakit menular. 2008. *Pedoman Pengendalian Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)*. Departemen Kesehatan R.I.
- DuBose, T.D., 2005. Acidosis and Alkalosis. In : D.I., Kosper, A.S., Fauci, D.I., Longo, E, Braunwald, S.L., Hauser, and J.L., Jameson (Eds.), *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Ed. 16th, USA : McGraw-Hills Companies, Inc.

- Electronic Medicine Compendium, 2015. *Seretide 100, 250, 500 Accuhaler*. Diakses melalui <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/4416> pada 6 Agustus 2016
- Food Drug Administration, 2010. Medication Guide. Diakses melalui <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm089139.pdf> pada 6 Agustus 2016
- Ganong, W. F., 2005. *Review of Medical Physiology*, Ed. 22nd. USA : MCR Vision, Inc. Chapter 34.
- GOLD, 2015. *Pocket Guide To COPD Diagnosis, Management, and Prevention*. USA : Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.
- Granlund KM, Asking L, Lindblad T, Rollwage U, Steckel H. 2000. An in-vitro comparison of budesonide/formoterol and fluticasone/salmeterol in dry powder inhalers. *Eur Respir J*, 16(Suppl. 31):455s.
- Han, M.K., Lazarus, S.C., 2016. COPD: Clinical Diagnosis and Management. In : Broaddus, V.C., et al., (Eds.). *Textbook of Respiratory Medicine*. Ed, 6th, Canada : Elsevier Inc.
- Heidy, A., Faisal, Y., 2008. Proses Metabolisme pada PPOK. *J Respir Indo.*, Vol. 28 No. 3.
- Hogg, J.C., Chu, F., Utokaparch, S., Woods, R., Elliott, W.M., Buzatu, L., Cherniack, R.M., Rogers, R.M., Sciurba, F.C., Coxson, H.O., Pare, P.D., 2004. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 350, 2645.
- Hozawa, S., Terada, M., Hozawa, M., 2014. Comparison of the effects of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy with fluticasone/salmeterol fixed-dose treatment on airway inflammation and small airway impairment in patients who need to step-up from inhaled corticosteroid monotherapy. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. Elsevier Ltd.

- Kaur, M., Singh, D., 2013. Neutrophil chemotaxis caused by chronic obstructive pulmonary disease alveolar macrophages: the role of CXCL8 and the receptors CXCR1/CXCR2. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 347, 173.
- Kutty, R.M., 2015. *Pulmicort Inhalation*. Diakses melalui www.webmd.com/drugs/2/drug-19937/pulmicort-inhalation/details pada 6 Agustus 2016
- Lee, David and Bergman, Ulf. 2000. Studies of drug Utilization. In : B. L Storm (Eds.) *Pharmacoepidemiology*, Ed. 3rd, England: John Wiley & Sons Ltd.
- Lee, Ji-Hyun., Lee, Y.K., Kim, E.K., Kim, T.H., Huh, J.W., Kim, W.J., Lee, J.H., Lee, S.M., Lee, S., Lim, S.Y., Shin, T.R., Yoon, H., Sheen, S.S., Kim, N.K., Seo, J.B., Oh, Y.M., Lee, S.D., 2009. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype. *Respiratory Medicine*. 104, 542-549.
- Liesker, J.J.W., Bathoorn, E., Postma, D.S., Vonk, J.M., Timens, W., Kerstjens, H.A.M., 2011. Sputum inflammation predicts exacerbations after cessation of inhaled corticosteroids in COPD. *Respiratory Medicine*. 105, 1853-1860.
- Mangunnegoro H, dkk., 2003. PPOK, Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, hal 1-56.
- Mihaela, Clara, I. 2013. *The Human Respiratory System*. London : Springer. pp 13-22.
- Muttaqin, Arif. 2008. *Asuhan Keperawatan Klien dengan Gangguan Sistem Pernapasan*. Jakarta Selatan : Salemba.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. 2004. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. National clinical guideline on management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in adults in primary and secondary care. Thorax, 59 (Suppl. 1), 1-232.

- Nici, Linda, and ZuWallack, R. Eds. 2012. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Co-Morbidities and Systemic Consequences*, Respiratory Medicine. London : Humana Press: Springer Science+Business Media, LLC.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 2003. *Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)*. Pedoman Diagnosis & Penatalaksanaan di Indonesia. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia.
- Preedy, E.C., and Prokopovich P., 2013. History of inhaler devices. Woodhead Publishing Limited.
- Prendergast, Thomas J. and Ruoss, Stephen J., 2005. Pulmonary Disease. In : S.J. McPhee and W.F. Ganong. Eds. *Pathophysiology of Disease : An Introduction to Clinical Medicine*, Ed. 5th. USA : McGraw-Hill Companies, Inc.
- Reilly, J.J., Silverman, E.K., and Shapiro, S.D., 2005. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In : D.L. Kasper, A.S. Fauci, D.L. Longo, E. Braunwald, S.L. Hauser, and J.L. Jameson. Eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Ed. 16th. USA : McGraw-Hills Companies, Inc.
- Riskesdas, 2010. Masalah Merokok Di Indonesia. Diakses melalui <http://www.promkes.depkes.go.id/dl/factsheet1cov.pdf> pada 7 Agustus 2016
- Roberts, N.J., Patel, I.S., Partidge, M.R., 2015. The diagnosis of COPD in primary care; gender differences and the role of spirometry. *Respiratory Medicine*. Elsevier Ltd.
- Siswandono dan Soekardjo, B., 2000. *Kimia Medisinal Edisi ke-2*. Surabaya: Airlangga University Press, hal 423-434.
- Sumantri, S., 2009. Pendekatan Diagnostik Hipokalemia. Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Sweetman, S.C.2009. *Martindale: The Complete Drug Reference*. 36th Ed. London: Pharmaceutical Press.

- Tarsin W., Assi KH., Chrystyn H., 2004. In-vitro intra- and inter-inhaler flow rate dependent dosage emission from a combination of budesonide and eformoterol in a dry powder inhaler. *J Aerosol Med.* 17:25e32.
- Wedzicha, J.A. and Martinez, F.J. Eds. 2009. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations*. New York:Informa Healthcare USA, Inc.
- Wedzicha, J.A., 2016. Oral corticosteroid for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000;55(Suppl 1):S23-S27.
- Wijaya, O., Sartono, T.R., Djajalaksana, S., Maharani, A., 2012. Peningkatan Persentase Makrofag dan Neutrofil pada Sputum Penderita Penyakit Paru Obstruktif Kronik Berhubungan dengan Tingginya Skor *COPD Assessment Test (CAT)*. Malang : J Respir Indo Vol.32.
- Williams, Dennis M., Bourdet, Sharya V. 2014. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In : DiPiro, J., *et al.*, (Eds). *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach* seventh edition. New York: Mc Graw-Hill. pp. 528-550.
- WHO, 2015. *Burden of COPD*. Chronic respiratory diseases, www.who.int/respiratory/copd/burden/en/, diakses 17 Desember 2015.

Lampiran 1

SURAT LAIK ETIK

F.LITB.003



KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN
RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA

KETERANGAN KELAIKAN ETIK
(" ETHICAL CLEARANCE ")

85 / Panke.KKE / II / 2016

KOMITE ETIK RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA TELAH MEMPELAJARI SECARA SEKSAMA
RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, MAKA DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA
PENELITIAN DENGAN JUDUL :

" Studi Penggunaan Kortikosteroid pada Pasien Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK) di RSUD Dr.
Soetomo Surabaya "

PENELITI UTAMA : Cintia Yuniasih Permatasari

PENELITI LAIN : 1. Dr. Daniel Maranatha, dr.,Sp.P(K)

UNIT / LEMBAGA / TEMPAT PENELITIAN : RSUD Dr. Soetomo Surabaya

DINYATAKAN LAIK ETIK

SURABAYA, 12 FEB 2016
KETUA
(Prof. Hari Sukanto, dr., Sp.KK (K))
NIP. 19471115 197303 1 001

Lampiran 2

TABEL INDUK

NO	DATA SUBYEKTIF	TGL	KELUHAN DAN RIWAYAT PASIEN	DIAGNOSA	DATA KLINIS	DATA LAB	TERAPI
1	Inisial : Tn GN (L) No DMK : 1226xxxx Umur/BB/TB : 61th/62kg/- Status Pembiayaan :-	13/5/2015	Keluhan : sesak nafas (-), control rutin PPOK, batuk (+) 1 bulan, berdahak (+), keringat malam (+), penurunan nafsu makan (+), penurunan BB (-) Gejala : >3 minggu, sesak nafas, putih kental	COPD	TD : 120/80 mmHg Nadi : 84/menit Suhu aksiler : 36°C GCS : 15 RR ; 20x/menit	VC : 125% FEV ₁ : - FVC :- FEV ₁ /FVC : 62% Obstruksi : Ringan Restriksi : normal	1. Symbicort 160/4,5 60DS 2xsehari 2 inhalasi 2. Salbutamol 100mcg/puff 3xsehari 1 puff
2	Inisial : Tn I (L) No DMK : 1098xxxx Umur/BB/TB : 61th/70kg/160cm Status Pembiayaan :-	14/1/2015	Keluhan : sesak nafas saat aktivitas, batuk (+) Lama keluhan : 1 tahun Riwayat : Diabetes, hipertensi, merokok 40 tahun Gejala : > 3 minggu, dahak putih kental	COPD unspecified	TD : 140/90 mmHg Nadi : - /menit Suhu aksiler : - °C GCS : 15 RR : 20x/menit	VC : - FEV ₁ : 48% FVC :- PEFR : FEV ₁ /FVC : 62% Obstruksi : berat Restriksi : -	1. Symbicort 160/4,5 60DS 2xsehari 1 inhalasi 2. Retaphyl SR 300 mg tab 1xsehari 1 tablet selama 30 hari 3. Spiriva combo pack 1xsehari 1 puff

NO	DATA SUBYEKTIF	TGL	KELUHAN DAN RIWAYAT PASIEN	DIAGNOSA	DATA KLINIS	DATA LAB	TERAPI
3	Inisial : Tn OS (L) No DMK : 1238xxxx Umur/BB/TB : 61th/-/- Status Pembiayaan : JKN Askes	21/12/2015	Pasien kambuh sesak sabtu lalu masuk IRD, karena obat habis & batuk selama 1 minggu Riwayat kontrol rutin di poli geriatric & William Booth (symbicort, spiriva, berotec) Riwayat : hipertensi, diabetes, asma, kontrol	COPD with acute lower respiratory infection	TD : 130/80 mmHg Nadi : 96/menit Suhu aksiler : 36 °C GCS : 15 RR : 24x/menit	VC : 77% FEV ₁ : 55% FVC : 83% PEFR :- FEV ₁ /FVC :- MBC : 47% Obstruksi : sedang Restriksi : sedang	1. Symbicort 160/4,5 60DS 2xsehari 1 inhalasi 2. Fenoterol HBr 100 mcg/puff 1xsehari 1 puff 3. Spiriva combo pack 18mcg 1xsehari 1 inhalasi
4	Inisial : Tn S1 (L) No DMK : 0003xxxx Umur/BB/TB : 87th/60kg/167 cm	7/7/2015	Kiriman dari poli geriatric untuk faal paru pro evaluasi. Saat ini pasien tidak ada keluhan Lama keluhan : 1 hari Riwayat : OAT setahun yg lalu, 6 bulan dinyatakan sembuh	COPD	TD : 130/80 mmHg Nadi : 76/menit Suhu aksiler : 37 °C GCS : 15 RR : 18x/menit	FEV ₁ :2600 FVC :2060 PEFR :- FEV ₁ /FVC :77% MBC : 818 Obstruksi : normal Restriksi : normal	1. Spiriva combo pack 18 mcg 1xsehari 1 inhalasi 2. Berotec 100mcg MDI 1 x sehari 1 inhalasi 3. Symbicort 160/4,5 mcg 60DS 1 xsehari 1 inhalasi

NO	DATA SUBYEKTIF	TGL	KELUHAN DAN RIWAYAT PASIEN	DIAGNOSA	DATA KLINIS	DATA LAB	TERAPI
5	Inisial : Tn S2 (L) No DMK : 1105xxxx Umur/BB/TB : 75th/45kg/- Status Pembiayaan :-	9/4/2015	Pasien kontrol PPOK untuk ambil obat&tiup ulang, Keluhan sesak nafas (+), batuk (-), penurunan BB (-), penurunan nafsu makan (-),keringat malam (-) Riwayat : PPOK sejak 2001 Gejala : sesak nafas, merokok Lama keluhan : 14 tahun	Other COPD	TD : 130/80 mmHg Nadi : 94/menit Suhu aksiler : 36 °C GCS : 15 RR : 20x/menit	VC : 46% FEV ₁ /FVC :76,6% Obstruksi : normal Restriksi : berat	1. Symbicort 80/4,5 mcg 60DS 2xsehari 1 inhalasi 2. Spiriva combo pack 18 mcg 1xsehari 1 inhalasi 3. Ventolin inhaler CFC Free 3xsehari 1 puff 4. Ventolin nebul 2,5 mg 3xsehari 1 inhalasi
6	Inisial : Tn K (L) No DMK : 1004xxxx Umur/BB/TB : 66th/46kg/154 cm Status Pembiayaan :-	14/1/2015	Pasien datang tapi belum foto, belum mengambil botol dahak Keluhan saat ini masih sesak kumat-kumatan Lama keluhan : 20 tahun Gejala : > 3 minggu, sesak nafas	Other COPD	TD : 110/80 mmHg Nadi : 80/menit Suhu aksiler : 36,7 °C GCS : 15 RR : 26x/menit	VC : 89% FEV ₁ :79% FVC :92% PEFR :- FEV ₁ /FVC :- MBC : 55 Obstruksi : sedang Restriksi : normal	1. Ventolin inh CFC Free 2 x sehari 1 puff 2. Salbutamol 2 mg tab 3xsehari 1 tablet selama 3 hari 3. Symbicort 160/4,5 mcg 60DS 1 xsehari 1 inhalasi 4. Cetirizin 10 mg 1xsehari 1 tablet selama 5 hari

NO	DATA SUBYEKTIF	TGL	KELUHAN DAN RIWAYAT PASIEN	DIAGNOSA	DATA KLINIS	DATA LAB	TERAPI
7	Inisial : Tn TAP (L) No DMK : 1202xxxx Umur/BB/TB : 78th/20kg/- Status Pembiayaan :-	13/5/2015	Keluhan : sesak setelah bangun tidur, batuk (+) tidak berdahak, gatal tenggorokan (+), keringat malam (-), penurunan BB (+), penurunan nafsu makan (+) Lama keluhan : 20 tahun Gejala : sesak nafas	Other COPD	TD : 130/80 mmHg Nadi : 84/menit Suhu aksiler : 36 °C GCS : 15 RR : 20x/menit	VC : 95% FEV ₁ :- FVC :- PEFR :- FEV ₁ /FVC :56% MBC : - Obstruksi : sedang Restriksi : normal	1. Symbicort 160/4,5 60DS 2xsehari2 inhalasi 2. Ventolin inh CFC Free 3 x sehari 1 puff 3. Spiriva combo pack 18 mcg 1xsehari 1 inhalasi
8	Inisial : Tn SS (L) No DMK : 1013xxxx Umur/BB/TB : 71th/49kg/155 cm Status Pembiayaan :-	24/3/2015	Pasien datang kontrol karena obat habis, Keluhan saat ini sesak nafas (-), nyeri dada (-), demam (-), penurunan nafsu makan (-) Riwayat : diabetes, PPOK	Other COPD	TD : 130/80 mmHg Nadi : 88/menit Suhu aksiler : 36,5°C GCS : 15 RR : 18x/menit	VC : 81% FEV ₁ :58% FVC :82% PEFR :- FEV ₁ /FVC :- MBC : 45% Obstruksi : sedang	1. Fenoterol HBr 100 mcg/puff 2xsehari 1 puff 2. Pulmicort 200mcg 2xsehari 1 inhalasi 3. Vit.B complex tab 1xsehari 1 tablet selama 30 hari 4. Codein 10 mg tab 1xsehari 1 tablet selama 30 hari

NO	DATA SUBYEKTIF	TGL	KELUHAN DAN RIWAYAT PASIEN	DIAGNOSA	DATA KLINIS	DATA LAB	TERAPI
9	Inisial : Tn S3 (L) No DMK : 1234xxxx Umur/BB/TB : 59th/44kg/160 cm Status Pembiayaan :-	15/6/2015	Pasien datang kontrol Gejala : >3minggu, sesak bila beraktivitas atau jalan jauh, dahak putih kental	Other COPD	TD : 120/80 mmHg Nadi : 92/menit Suhu aksiler : 36°C GCS : 15 RR : 20x/menit	VC : - FEV ₁ :- FVC :- PEFR :- FEV ₁ /FVC :50% MBC : - Obstruksi : sedang Restriksi : sedang	1. Symbicort 160/4,5 60DS 2xsehari2 inhalasi 2. Spiriva combo pack 18 mcg 1xsehari 1 inhalasi 3. Berotec 100mcg MDI 3xsehari 2 puff
10	Inisial : Tn S4 (L) No DMK : 1078xxxx Umur/BB/TB : 56th/55kg/160 cm Status Pembiayaan :-	6/10/2015	Keluhan :Batuk (+). Dahak (+) putih kekuningan, sesak (+), demam (+) terutama malam hari, obat habis Lama gejala : 4 hari	COPD	TD : 130/88 mmHg Nadi : 90/menit Suhu aksiler : 36°C GCS : 15 RR : 20x/menit	FEV ₁ :1250 FVC :3240 FEV ₁ /FVC :40% Obstruksi : berat	1. Symbicort 160/4,5 60DS 2xsehari 1 inhalasi 2. Ventolin CFC free 3xsehari 1 puff 3. Parasetamol 500mg tab 3xsehari 1 tablet

NO	DATA SUBYEKTIF	TGL	KELUHAN DAN RIWAYAT PASIEN	DIAGNOSA	DATA KLINIS	DATA LAB	TERAPI
11	Inisial : Tn KA (L) No DMK : 0010xxxx Umur/BB/TB : 73th/55kg/- Status Pembiayaan :-	9/2/2015	Pasien kontrol obat habis, keluhan sesak (-), batuk 9-), panas (-) Riwayat diabetes, hipertensi, asma bronchiale Gejala : sesak, air liur,	COPD with acute respiratory infection	TD : 140/80 mmHg Nadi : 94/menit Suhu aksiler : 36°C GCS : 15 RR : 20x/menit	FEV ₁ :58% VC :75% FVC :75% MBC : 76% FEV ₁ /FVC :- Obstruksi : sedang Restriksi : ringan	1. Berotec 100mcg 3xsehari 1 puff 2. Symbicort 160/4,5 60DS 2xsehari 1 inhalasi 3. Spiriva combo pack 18 mcg 1xsehari 1 inhalasi 4. Cetrizin 1xsehari 1 tablet
12	Inisial : Tn S5 (L) No DMK : 1207xxxx Umur/BB/TB : 59th/-/- Status Pembiayaan :-	21/4/2015	Pasien datang dengan sesak akibat naik tangga, batuk (-), demam (-). Terakhir sesak 1 bulan yang lalu	Other COPD	TD : 110/80 mmHg Nadi : 88/menit Suhu aksiler :- GCS : 15 RR : 20x/menit	FEV ₁ :52% VC :72% FVC :- MBC : 46% FEV ₁ /FVC :- Obstruksi : sedang Restriksi : ringan	1. Fabriven inj 1x4 2. Berotec 100mcg 3xsehari 1 puff 3. Symbicort 160/4,5 60DS 2xsehari 1 inhalasi 4. Micronic salter 1x1

NO	DATA SUBYEKTIF	TGL	KELUHAN DAN RIWAYAT PASIEN	DIAGNOSA	DATA KLINIS	DATA LAB	TERAPI
13	Inisial : Tn W (L) No DMK : 1043xxxx Umur/BB/TB : 63th/-/- Status Pembiayaan :-	12/5/2015	Pasien datang control untuk faal paru, sesak (+) sedikit membaik, demam (+), batuk (+), dahak (+) putih kental, keringat malam (-), penurunan BB (-), penurunan nafsu makan (-) Riwayat : alergi sejak 26 tahun makan buah, minum es, terpapar debu sesak Gejala : <2 minggu, sesak kadang2, dahak putih kental	Other COPD	TD : 110/80 mmHg Nadi : 88/menit Suhu aksiler :- GCS : 15 RR : 20x/menit	FEV ₁ :42% VC :55% FVC :55% MBC : 20% FEV ₁ /FVC :- Obstruksi : sedang Restriksi : sedang	1. Symbicort 160/4,5 60DS 2xsehari 1 inhalasi 2. Berotec 100mcg 3xsehari 1 puff 3. Flumucyl 200mg kapsul 3xsehari 1 kapsul selama 7 hari 4. Cefixime 100mg kapsul 2xsehari 1 kapsul selama 7 hari
14	Inisial : Tn B (P) No DMK : 1223xxxx Umur/BB/TB : 86th/27kg/- Status Pembiayaan :-	23/1/2015	Keluhan : batuk berdahak warna puth, batuk ngekel, post MRS di paru wanita karena PPOK (21-1-2015) Lama 3 hari Riwayat PPOK Gejala : <3minggu, sesak, dahak putih kental, sakit kepala, nafsu makan berkurang	COPD with acute exacerbation	TD : 120/80 mmHg Nadi : 88/menit Suhu aksiler :36°C GCS : 15 RR : -	FEV ₁ :35% VC :28% FVC :26% MBC : 77% FEV ₁ /FVC :- PEFR : 26% Obstruksi : berat Restriksi : berat	1. Salbutamol 2 mg 3xsehari 1 tablet selama 5 hari 2. Mosardal 500 mg tab 1xsehari 1 tablet selama 5 hari 3. Metil prednisolon 4 mg 2xsehari 1 tablet selama 5 hari

NO	DATA SUBYEKTIF	TGL	KELUHAN DAN RIWAYAT PASIEN	DIAGNOSA	DATA KLINIS	DATA LAB	TERAPI
15	Inisial : Tn MS (L) No DMK : 1241xxxx Umur/BB/TB : 56th/-/- Status Pembiayaan :-	19/6/2015	Pasien kontrol, keluhan sesak nafas kadang2, batuk (+) dahak putih 1 hari yang lalu, demam (-), keringat malam (-), BB tetap	Other COPD	TD : 130/80 mmHg Nadi : 80/menit Suhu aksiler : 36,5°C GCS : 15 RR : 21x/menit	FEV ₁ :35% VC :70% FVC :- MBC : 26% FEV ₁ /FVC :- PEFR : 26% Obstruksi : sedang Restriksi : ringan	1. Salbutamol 2 mg 3xsehari 1 tablet selama 5 hari 2. Symbicort 80/4,5 60DS 3 xsehari 1 inhalasi 3. Ventolin cfc free 2xsehari 1 puff 4. Metil prednisolon 4 mg 3xsehari 1 tablet selama 5 hari
16	Inisial : Tn A (L) No DMK : 1051xxxx Umur/BB/TB : 61th/60kg/- Status Pembiayaan :-	24/2/2015	Sesak (+) batuk (+) jarang, dahak (+) kental, demam (-), penurunan nafsu makan (-), penurunan BB (-) Lama keluhan 5 tahun PPOK sejak 5 tahun rutin control, mendapat ventolin inhaler. Gejala : <3minggu, sesak, dahak putih kental, merokok	Other COPD	TD : 120/80 mmHg Nadi : 90/menit Suhu aksiler : - GCS : 15 RR : 18x/menit	FEV ₁ :127% VC :146% FVC :150% MBC : 118% FEV ₁ /FVC :- PEFR : - Obstruksi : ringan Restriksi : normal	1. Ventolin inh cfc free 3xsehari 1 puff 2. Symbicort 160/4,5 mcg 60Ds 2xsehari 1 inhalasi

NO	DATA SUBYEKTIF	TGL	KELUHAN DAN RIWAYAT PASIEN	DIAGNOSA	DATA KLINIS	DATA LAB	TERAPI
17	Inisial : Tn MK (L) No DMK : 1239xxxx Umur/BB/TB : 64th/71kg/160 cm Status Pembiayaan :-	2/4/2015	Pasien kontrol, keluhan sesak nafas (-), batuk (-), demam (-) Riwayat hipertensi, PPOK Gejala : sesak napas, nyeri dada, sakit kepala	Other COPD	TD : 112/70 mmHg Nadi : 87/menit Suhu aksiler : 36,6°C GCS : 15 RR : 20x/menit	FEV ₁ :- VC :2400 FVC :2400 MBC : 55,9 FEV ₁ /FVC :- PEF _R : 300 Obstruksi : ringan Restriksi : ringan	1. Ventolin cfc free 3xsehari 1 puff 2. Symbicort 160/4,5 60 DS 2xsehari 1 inhalasi
18	Inisial : Tn MR (L) No DMK : 1233xxxx Umur/BB/TB : 39th/44kg/- Status Pembiayaan :-	7/4/2015	Keluhan : sesak 20 hari, batuk (-), sesak kalau kena dingin batuk kadang2, sumur2, nafsu makan tetap, BB tetap, keringat malam (-) Lama keluhan 20 hari Gejala : sesak nafas	Other COPD	TD : 120/80 mmHg Nadi : 80/menit Suhu aksiler : - GCS : 15 RR : 20x/menit	FEV ₁ :- VC :2400 FVC :2400 MBC : 55,9 FEV ₁ /FVC :- PEF _R : 300 Obstruksi : ringan Restriksi : ringan	1. Ventolin cfc free 3xsehari 1 puff 2. Cetirizin 10 mg 1xsehari 1 tablet selama 5 hari 3. Seretide diskus 2xsehari 1 inhalasi

NO	DATA SUBYEKTIF	TGL	KELUHAN DAN RIWAYAT PASIEN	DIAGNOSA	DATA KLINIS	DATA LAB	TERAPI
19	Inisial : Tn. AB (L) No DMK : 1095xxxx Umur/BB/TB: 57th/-/- Status Pembiayan : JKN Askes	18-02-2015	Keluhan : pasien datang control rutin dengan PPOK, keluhan saat ini (-)	COPD unspecified	TD : 120/80 mmHg RR : 18x/menit Nadi : 88 / menit Suhu aksiler : - GCS : 15	FEV ₁ :40% FVC :61% MBC : 50% FEV ₁ /FVC :55% Obstruksi : sedang Restriksi : ringan	1. Spiriva combo pack 18 mcg 2 x sehari 1 puff 2. Symbicort 160/4,5 mcg 60 DS 2 x sehari 1 puff
20	Inisial : Tn. MC (L) No DMK : 1101xxxx Umur/BB/TB: 55 th /70kg/- Status Pembiayan : JKN Askes	20-11-2015	Keluhan : pasien kontrol krn obat habis, sesak (-), demam (-), batuk (-), aktivitas lancar, terkadang masih membutuhkan obat pelega Lama keluhan : 1 bulan Gejala : tidak ada gejala	COPD unspecified	TD : 123/82 mmHg RR : 18x/menit Nadi : 80/menit Suhu aksiler : 36,9°C GCS : 15	FEV ₁ :- FVC :- FEV ₁ /FVC :72% Obstruksi : normal	1. Symbicort 160/4,5 mcg 60 DS 2 x sehari 1 puff 2. Berotec 100mcg MDI 3 x sehari 1 puff

NO	DATA SUBYEKTIF	TGL	KELUHAN DAN RIWAYAT PASIEN	DIAGNOSA	DATA KLINIS	DATA LAB	TERAPI
21	Inisial : Tn. MK (L) No DMK : 1239xxxx Umur/BB/TB: 64 th / 71kg/160cm Status Pembiayaan: J KN mandiri	02-04-2015	Keluhan : pasien kontrol, keluhan sesak napas (-), batuk (-), demam (-) Gejala :sesak (-), nyeri dada (-), demam (-), sakit kepala (-)	Other COPD	TD : 112/70 mmHg RR : 20x/menit Nadi : 87/menit Suhu aksiler : 36.6 °C GCS : 15	FEV ₁ : 2400 FVC :- FEV ₁ /FVC :- VC : 2400 Obstruksi : ringan Restruksi : ringan PEFR : 300 MBC 55,9	1. Ventolin inhaler CFC Free 3 x sehari 1 puff 2. Symbicort 160/4,5 mcg 60 DS 2 x sehari 1 puff
22	Inisial : Tn. I (L) No DMK : 1239xxxx Umur/BB/TB: 73th/63kg/164 cm Status Pembiayaan: Kereta Api Indonesia, PT	10-12-2015	Keluhan : Pasien kontrol dengan PPOK, tdk eksaserbasi, obat habis. Kadang2 sesak terutama bila berjalan agak menanjak Gejala :batuk kadang2, dahak (-), sesak terutama bila berjalan agak menanjak Riwayat : Hipertensi	COPD unspecified	TD : 120/80 mmHg RR : 20x/menit Nadi : 88/menit Suhu aksiler : 37°C GCS : 15	FEV ₁ :2100/2270 FVC : 3890 FEV ₁ /FVC :- VC : 3820/3210 Obstruksi : ringan	1. Symbicort 80/4,5 mcg 60DS DS 2 x sehari 1 puff 2. Spiriva Refill 18 mcg 1 x sehari 1 puff

NO	DATA SUBYEKTIF	TGL	KELUHAN DAN RIWAYAT PASIEN	DIAGNOSA	DATA KLINIS	DATA LAB	TERAPI
23	Inisial : Tn. MCSP (L) No DMK : 1218xxxx Umur/BB/TB: 62th/50kg/160 cm Status Pembiayaan: JKN Mandiri	11-06-2015	Keluhan : batuk kadang2 terutama di pagi hari, sesak (-), penurunan BB (-). Penurunan nafsu makan (-) Gejala :- Merokok ½-1 pak perhari sampai saat ini	Stable COPD	TD :110/70 mmHg RR : 18x/menit Nadi : 80/menit Suhu aksiler : 36 °C GCS : 15	FEV ₁ :3550 FVC :4740 FEV ₁ /FVC : VC : 4740 MBC 119,9 Obstruksi : ringan Restruksi : normal	1. Symbicort 160/4,5 mcg 60 DSn 2 x sehari 2inhalasi
24	Inisial : Tn JFS (L) No DMK : 1241xxxx Umur/BB/TB: 64th/63kg/164 cm Status Pembiayaan : Umum	14/7/2015	Keluhan : pasien datang membawa hasil kultur mtb, hasil tidak ada perubahan kuman mtb, saat ini tidak ada keluhan batuk/sesak.	COPD unspecified	TD : 120/80 mmHg RR : - Nadi : 88/menit Suhu aksiler : - GCS : 15	FEV ₁ :54% FVC :90% FEV ₁ /FVC :- Obstruksi : sedang	1. Symbicort 160/4,5 mcg 60 DS 2 x sehari 2inhalasi

NO	DATA SUBYEKTIF	TGL	KELUHAN DAN RIWAYAT PASIEN	DIAGNOSA	DATA KLINIS	DATA LAB	TERAPI
25	Inisial : Tn K (L) No DMK : 1008xxxx Umur/BB/TB: 76th/60kg/160 cm Status Pembiayaan: JKN Askes Gol I	10/7/2015	Keluhan : sesak (+) jika beraktivitas sedang, demam (-), batuk (+), penurunan BB (+) Lama keluhan : 1 bulan Gejala : nafsu makan berkurang, berat badan menurun, merokok	COPD unspecified	TD : 122/77 mmHg RR :- Nadi : 76/menit Suhu aksiler : 36,5 °C GCS : 15	FEV ₁ :55% FVC :72% FEV ₁ /FVC :52% Obstruksi : sedang	1. Budesonide-formoterol fixed combination 2 x sehari 2inhalasi 2. Fenoterol HBR aerosol 100 mcg/puff 2 x sehari 1 inhalasi 3. Tiotropium serb IH 18 mcg + handihaler 3 x sehari 1 inhalasi 4. Cetirizine 10 mg tab 1x1
26	Inisial : Tn S6 (L) No DMK : 11078xxxx Umur/BB/TB: 56th/60kg/168 cm Status Pembiayaan: JKN Mandiri III	30/10/2015	Keluhan : sesak (+) kadang2, batuk (+) kadang2, dengan dahak putih kental, demam (-), sesak bertambah dalam bulan ini karena pasien biasanya minum obat oral namun tidak diberikan saat control bulan lalu Gejala :sesak nafas, batuk dg dahak putih kental Riwayat : Diabetes, Hipertensi	COPD unspecified	TD : - RR :- Nadi :- Suhu aksiler : - GCS :15	FEV ₁ :42% FVC :90% FEV ₁ /FVC :42% Obstruksi : berat	1. Symbicort 160/4,5 mcg 60 DS 3 x sehari 2inhalasi 2. Ventolin inhaler cfc free 3 x sehari 1 inhalasi 3. Aminofilin tab 200 mg 2xsehari 2 tablet selama 7 hari

NO	DATA SUBYEKTIF	TGL	KELUHAN DAN RIWAYAT PASIEN	DIAGNOSA	DATA KLINIS	DATA LAB	TERAPI
27	Inisial : Tn KA (L) No DMK : 0010xxxx Umur/BB/TB: 74th/65kg/160 cm Status Pembiayaan: JKN Askes Gol I	19/5/2015	Keluhan : penderita control untuk mendapatkan pengobatan, batuk (+) jarang2 tidak keluar dahak, sesak (+), keringat malam (-), BB menurun (-) Lama keluhan : 7 hari Gejala : < 3 minggu Riwayat : diabetes	Other COPD	TD : 130/20 mmHg RR :- Nadi : 92/menit Suhu aksiler : - GCS : 15	FEV ₁ :67% FVC :67% FEV ₁ /FVC :64% Obstruksi : sedang	1. Symbicort 160/4,5 mcg 60 DS 2 x sehari 1 inhalasi 2. Berotec 100mcg MDI 2 x sehari 1 puff 3. Salbutamol 2 mg tablet 3xsehari 1 tablet selama 7 hari
28	Inisial : Tn S7 (L) No DMK : 1241xxxx Umur/BB/TB: 61 th/42kg/160cm Status Pembiayaan: JKN Puskesmas	23/6/2015	Keluhan : pasien datang dg keluhan obat habis, sebelumnya pasien dikirim ke poli MDR untuk px gene ecpert, tapi pasien tdk mau kembali lagi ke poli MDR krn tdk bisa mengeluarkan dahak, dan pasien merasa enakan dg menggunakan symbicort&ventolin. Batuk (-), sesak (-), demam (-)	COPD unspecified	TD :125/80 mmHg RR :- Nadi : 90/menit Suhu aksiler : 36,5 °C GCS : 15	FEV ₁ :44% FVC :83% FEV ₁ /FVC :38% Obstruksi : berat	1. Symbicort 160/4,5 mcg 60 DS 2 x sehari 1 inhalasi 2. Ventolin Inhaler CFC Free 3 x sehari 1 inhalasi

NO	DATA SUBYEKTIF	TGL	KELUHAN DAN RIWAYAT PASIEN	DIAGNOSA	DATA KLINIS	DATA LAB	TERAPI
29	Inisial : Tn L (L) No DMK : 1232xxxx Umur/BB/TB: 75 th /58kg/167 cm Status Pembiayaan: JKN Askes	30 Juni 2015	Keluhan : batuk (-), sesak bila jalan jauh, mengi kadang2, 2 minggu ini dada kiri nyeri tembus punggung, keringat dingin (-), berdebar-debar (+), demam (-), keringat malam (-), penurunan BB (+) Lama keluhan : 2 minggu Gejala :sesak napas, nyeri dada sebelah kiri, merokok kadang2	Other COPD	TD : 145/90 mmHg RR : 21x/menit Nadi : 80/menit Suhu aksiler : 36°C GCS : 15	FEV ₁ :55% FVC :59% FEV ₁ /FVC : 62% Obstruksi : sedang	1. Symbicort 160/4,5 mcg 60 DS 3 x sehari 1 inhalasi 2. Berotec 100 mcg MDI 2 x sehari 1 puff
30	Inisial : Tn S8 (L) No DMK : 1071xxxx Umur/BB/TB: 56 th /79kg/141 cm Status Pembiayaan: JKN Mandiri	1 Juli 2015	Keluhan :pasien datang kontrol utk mengambil obat, keluhan batuk (-), sesak napas kadang2, demam (-), penurunan nafsu makan (-), penurunan BB	Other COPD	TD : 141/79 mmHg RR : 20x/menit Nadi : 88/menit Suhu aksiler : 36,5 oC GCS : 15	FEV ₁ :73% FVC :88% FEV ₁ /FVC : 61% Obstruksi : ringan	1. Berotec 100mcg MDI 3 x sehari 1 puff 2. spiriva combo pack 18 mcg 1 x sehari 1 inhalasi 3. Symbicort 160/4,5 mcg 60 DS 2 x sehari 1 inhalasi 4. Combivent neb 1 x sehari 1 inhalasi

NO	DATA SUBYEKTIF	TGL	KELUHAN DAN RIWAYAT PASIEN	DIAGNOSA	DATA KLINIS	DATA LAB	TERAPI
31	Inisial : Tn P (L) No DMK : 1244xxxx Umur/BB/TB: 67 th /50kg/- Status Pembiayaan: JKN Jamkesmas	26 Juni 2015	Keluhan : Kontrol rutin, pasien PPOK, batuk kadang2, lendir putih Lama keluhan : 1 bulan Riwayat : hipertensi, diabetes	Other COPD	TD :130/80 mmHg RR : 20x/menit Nadi : 84 / menit Suhu aksiler : - GCS : 15	FEV ₁ :43% FVC :79% FEV ₁ /FVC : 44% Obstruksi : berat	1. Symbicort 160/4,5 mcg 60 DS 3 x sehari 1 inhalasi 2. Spiriva refill 18 mcg 1 x sehari 1 inhalasi 3. Codein 10 mg tab 3xsehari 1 tablet
32	Inisial : Tn GU (L) No DMK : 1054xxxx Umur/BB/TB: 53 th /68kg/160cm Status Pembiayaan: JKN Askes	22 Juni 2015	-	COPD with acute lower respiratory infection	TD : 137/90 mmHg RR :20x/menit Nadi : 103/menit Suhu aksiler : - GCS : 15	FEV ₁ :67% FVC :65% FEV ₁ /FVC :64% Obstruksi : sedang	1. Symbicort 160/4,5 mcg 60 DS 2 x sehari 1 inhalasi 2. Seretide diskus 100mcg inj 2 x sehari 1 inhalasi 3. Berotec 100mcg MDI 2 x sehari 1 puff

Lampiran 3

PROFIL PENGGUNAAN OBAT LAIN

NAMA OBAT	KANDUNGAN	GOLONGAN	RUTE	DOSIS PASIEN	Σ	(%)
Ventolin CFC Free aerosol inhaler	Salbutamol 100 mcg/puff	Bronkodilator	Inhalasi	3x sehari 1 puff	10	21,8
				2x sehari 1 puff	2	
Ventolin nebulizer	Salbutamol 2,5 mg	Bronkodilator	Inhalasi	3x sehari	1	1,8
Spiriva comb pack inhaler	Tiotropium 18 mcg	Bronkodilator	Inhalasi	2x sehari 1 inhalasi	1	21,8
				1x sehari 1 inhalasi	11	
				3x sehari 1 puff	4	
Berotec 100 mcg/puff	Fenoterol HBR 100 mcg/puff	Bronkodilator	Inhalasi	3x sehari 2 puff	1	23,6
				2x sehari 1 puff	6	
				1x sehari 1 puff	2	
Combivent nebulizer	Ipratropium-albuterol	Bronkodilator	Inhalasi	1x sehari 1 inhalasi	1	1,8
Fluimucil 200 mg kapsul	Asetilsistein	Bronkodilator	Oral	3x sehari 1 kapsul	1	1,8

NAMA OBAT	KANDUNGAN	GOLONGAN	RUTE	DOSIS PASIEN	Σ	(%)
Salbutamol 2 mg tablet		Bronkodilator	Oral	3x sehari 1 tablet	4	7,3
Aminofilin 200 mg tablet		Bronkodilator	Oral	2x sehari 2 tablet	1	1,8
Cefixime 100 mg tablet		Antibiotik	Oral	2x sehari 1 tablet	1	1,8
Mosardal 500 mg	Levofoxacin	Antibiotik	Oral	1x sehari 1 tablet	1	1,8
Cetirizin 10 mg tablet		Antibiotik	Oral	1x sehari 1 tablet	4	7,3
Vitamin B complex		Vitamin dan mineral	Oral	1x sehari 1 tablet	1	1,8
Codein 10 mg tablet		Antitusif	Oral	1x sehari 1 tablet	2	3,6
Parasetamol 500 mg		Analgesik-antipiretik	Oral	3x sehari 1 tablet	1	1,8
Jumlah					55	100